

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni



**ROLE HMATOVÝCH VOUSŮ V KOMPENZACI ZRAKOVÉHO
DEFICITU A VLIV NEURODEGENERATIVNÍHO POSTIŽENÍ NA
KROSMODÁLNÍ PLASTICITU U MYŠÍHO MODELU RETINÁLNÍ A
OLIVOCEREBELÁRNÍ DEGENERACE**

THE ROLE OF WHISKERS IN COMPENSATION OF VISUAL DEFICIT AND THE
INFLUENCE OF A NEURODEGENERATIVE DISORDER ON CROSS-MODAL
COMPENSATION IN A MOUSE MODEL OF RETINAL AND OLIVOCEREBELLAR
DEGENERATION

Doktorská dizertační práce

Jaroslav Voller

Školitel: Doc. MUDr. František Vožeh, CSc.

Obor: Fyziologie a patologická fyziologie

Plzeň 2014

Prohlášení

Diplomová práce byla vypracována v letech 2007– 2014 na Ústavu patologické fyziologie Lékařské fakulty v Plzni Univerzity Karlovy v Praze.

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně pod vedením svého školitele, Doc. MUDr. Františka Vožeha, CSc.

Jaroslav Voller

Poděkování

Děkuji svému školiteli, panu Doc. MUDr. Františku Vožehovi, CSc., vedoucímu Ústavu patologické fyziologie LF UK v Plzni, za jeho laskavé vedení, pomoc při výběru tématu a cenné rady při tvorbě práce. Děkuji také pracovníkům ústavu patologické fyziologie za pomoc při provedení pokusů, zejména paní Heleně Geciové a paní Ireně Pojarové. Dále bych rád poděkoval panu Doc. MUDr. Radoslavovi Matějovi, Ph.D., primáři Oddělení patologie a národní referenční laboratoře TSE-CJN Thomayerovy nemocnice, za telefonickou konzultaci klasifikace neurodegenerativních onemocnění, a svojí kolegyni ze Šiklova ústavu patologie FN Plzeň, paní doktorce Šárce Hadravské, za její podporu a pomoc při časové organizaci povinností na ŠÚP FN Plzeň v průběhu tvorby této práce.

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | OBSAH | |
| 1. | OBSAH | 4 |
| 2. | SOUHRN | 6 |
| 3. | SUMMARY | 7 |
| 4. | ÚVOD A CÍL PRÁCE | 8 |
| 5. | TEORETICKÝ ÚVOD | 10 |
| 5.1 | Krosmodální plasticita..... | 10 |
| 5.2 | Role vousů u hlodavců | 12 |
| 5.3 | Neurodegenerativní onemocnění | 14 |
| 5.4 | Retinitis pigmentosa | 17 |
| 5.4.1 | Stavba sítnice..... | 19 |
| 5.5 | Myši typu Lurcher | 20 |
| 5.6 | Myši model retinální a olivocerebelární degenerace..... | 23 |
| 6. | EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST | 25 |
| 6.1 | Pokusná zvířata..... | 25 |
| 6.2 | Design studie | 25 |
| 6.3 | Testy motorických funkcí..... | 26 |
| 6.3.1 | Rotarod test | 27 |
| 6.3.2 | Beam walking test | 27 |
| 6.4 | Testování spontánní motorické aktivity | 28 |
| 6.5 | Testování parametrů chůze..... | 29 |
| 6.6 | Testování excitability CNS..... | 32 |
| 6.7 | Hodnocení přítomnosti retinální degenerace..... | 32 |
| 6.8 | Statistická analýza | 33 |
| 7. | VÝSLEDKY | 34 |
| 7.1 | Role vousů v kompenzaci zrakového deficitu u myši typu wild (WT) s intaktním mozečkem..... | 34 |
| 7.1.1 | Testy motorických funkcí..... | 34 |
| 7.1.2 | Spontánní motorická aktivita | 36 |
| 7.1.3 | Analýza parametrů chůze | 37 |
| 7.1.4 | Excitabilita CNS..... | 40 |
| 7.2 | Vliv olivocerebelární degenerace u myši typu Lurcher (Lc) na schopnosti kompenzace zrakového deficitu | 41 |
| 7.2.1 | Testy motorických funkcí..... | 41 |
| 7.2.2 | Spontánní motorická aktivita | 42 |
| 7.2.3 | Analýza parametrů chůze | 44 |
| 7.2.4 | Excitabilita CNS..... | 46 |
| 8. | DISKUZE | 47 |
| 8.1 | Role vousů v kompenzaci zrakového deficitu u myši typu wild (WT) s intaktním cerebellem..... | 47 |
| 8.1.1 | Vliv odstranění vousů na motorickou koordinaci a kontrolu chůze..... | 47 |
| 8.1.2 | Vliv vibrisotomie na spontánní motorickou aktivitu..... | 49 |
| 8.1.3 | Vliv odstranění vousů na excitabilitu CNS | 50 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 8.2 | Vliv olivocerebelární degenerace na schopnosti kompenzace zrakového deficitu u myši typu Lurcher..... | 52 |
| 8.2.1 | Vliv olivocerebelární degenerace na motorickou koordinaci a kontrolu chůze u modelu chronické a akutní vibrisotomie | 52 |
| 8.2.2 | Vliv olivocerebelární degenerace na spontánní motorickou aktivitu u modelu chronické a akutní vibrisotomie | 54 |
| 8.2.3 | Vliv olivocerebelární degenerace na excitabilitu CNS u modelu chronické a akutní vibrisotomie..... | 54 |
| 9. | ZÁVĚR..... | 55 |
| 10. | LITERATURA | 57 |

2. SOUHRN

Senzorická deprivace některé z modalit vede k zefektivnění funkce zbývajících modalit prostřednictvím mechanismů synaptické plasticity. Myši kmene C3H trpí retinální degenerací typu RD1, která způsobuje téměř úplné oslepnutí v mladém věku. Nezávisle na retinální degeneraci se u některých zvířat vyskytuje i olivocerebelární degenerace podmíněná mutací Lurcher. Toto neurodegenerativní postižení způsobuje postižení motoriky, vyšší excitabilitu CNS a změny synaptické plasticity.

Cílem této práce bylo zhodnotit roli vousů v kompenzaci zrakového deficitu a posoudit vliv olivocerebelární degenerace na tento kompenzační proces. Abychom odlišili roli vousů od ostatních mechanismů, které se na kompenzaci mohou podílet, studovali jsme efekt dlouhodobé a akutní taktilní deprivace. Sledovali jsme motorické funkce (rotarod test, beam walking test), parametry chůze (CatWalk system), spontánní motorickou aktivitu (open field) a excitabilitu CNS (audiogenní epilepsie).

U vidících myší s intaktním mozečkem neměla vibrisotomie žádný efekt. U slepých zvířat bez mozečkové poruchy ovlivnila chronická taktilní deprivace parametry chůze a výsledky motorických testů. Taktilní informace z vousů mají pro kompenzaci slepoty zásadní význam, což ozřejmila akutní vibrisotomie, po níž došlo k výraznějším změnám parametrů chůze a ke zhoršení výsledků motorických testů. Chronická i akutní taktilní deprivace navodila u zvířat úzkostné chování. Pouze kombinace slepoty a chronické taktilní deprivace vedla ke zvýšení citlivosti sluchu.

U myší Lurcher s olivocerebelární degenerací ovlivnila chronická i akutní taktilní deprivace výsledky motorických testů a spontánní motorickou aktivitu nejen u slepých, ale i u vidících jedinců. Tato zjištění naznačují, že neurodegenerativní postižení narušuje nejenom krosmodální plasticitu, ale negativně ovlivňuje i senzomotorickou integraci. Metoda audiogenní epilepsie odhalila zvýšenou citlivost sluchu u slepých chronicky taktilně deprivovaných myší. Tento náález může být vysvětlen přirozeně vyšší dráždivostí CNS u myší typu Lurcher.

3. SUMMARY

Sensory deprivation in one modality can enhance the development of the remaining modalities via mechanisms of synaptic plasticity. Mice of C3H strain suffers from RD1 retinal degeneration that leads to visual impairment at weaning age. Independently on the retinal degeneration there is also present olivocerebellar degeneration caused by Lurcher mutation. This neurodegenerative disorder causes motor deficits, increased CNS excitability as well as changes in synaptic plasticity.

The aim of this study was to evaluate a role of whiskers in compensation of the visual deficit and to assess the influence of the olivocerebellar degeneration on this process. To differentiate contribution of the whiskers from other mechanisms that can take part in the compensation, we investigated the effect of both chronic and acute tactile deprivation. We focused on motor skills (rotarod, beam walking test), gait control (CatWalk system), spontaneous motor activity (open field) and the CNS excitability (audiogenic epilepsy).

In the seeing mice without olivocerebellar degeneration, the removal of the whiskers had no effect. In the blind animals without olivocerebellar degeneration, chronic tactile deprivation caused changes in gait and impaired the performance in motor tests. Some other compensatory mechanisms were involved but the whiskers are essential because the acute removal of the whiskers revealed more marked change of gait and the worsening of the motor performance. Both chronic and acute tactile deprivation induced anxiety-like behaviour. Only a combination of blindness and chronic tactile deprivation led to an increased sense of hearing.

In both seeing and blind mice suffering from olivocerebellar degeneration, chronic as well as acute tactile deprivation influenced performance in the motor tests and spontaneous motor activity. This finding suggests that neurodegenerative process impairs not only cross-modal plasticity but also sensorimotor integration. Method of audiogenic epilepsy revealed increased sensitivity of hearing in the blind chronically tactile deprived mice. This finding could be explained with increased CNS excitability in the Lurcher mice.

4. ÚVOD A CÍL PRÁCE

Krosmodální reorganizace je fenomén, kdy je poškození nebo ztráta funkce některého ze smyslů kompenzována zvýšením efektivity zachovalých smyslů prostřednictvím mechanismů neuroplasticity. Vzhledem k významnému výskytu vrozených či v pozdějším věku získaných poruch zraku a sluchu u lidí, které značně ovlivňují kvalitu života, je studiu této problematiky věnována značná pozornost. U ztráty zraku jsou popsány kompenzatorní změny ve smyslu zvýšení citlivosti sluchu, hmatu a čichu, a to jak u zvířat, tak i u lidí. Potenciál krosmodální reorganizace a obecně neuroplasticity je nejvyšší v raném věku, s postupem času klesá, což má význam právě při ztrátě zraku a schopnosti naučit se Braillovu písmu, nebo u včasné aplikace kochleárního implantátu dětem narozených s poruchou sluchu. Vysoký věk a klesající schopnosti neuroplasticity také hrají roli v problematice rekonvalescenci lidí po cévní mozkové příhodě.

Stárnutí, kromě klesajících kompenzačních schopností mozku, provází další negativní fenomén – výskyt neurodegenerativních onemocnění. Jde o skupinu dědičných či sporadicky se vyskytujících chorob, které jsou charakterizovány progredující ztrátou nervových buněk vedoucí k dysfunkci nervového systému. S tím, jak se prodlužuje délka života a populace stárne, nabývají neurodegenerativní onemocnění stále většího epidemiologického i ekonomického významu. Příkladem je retinitis pigmentosa, což je geneticky heterogenní skupina progresivní retinální dystrofie, která vede k postupnému zániku fotoreceptorů sítnice. Značný epidemiologický význam této choroby plyne z toho, že je jednou z nejčastějších příčin dědičné ztráty zraku v rozvinutých zemích. Při výzkumu jsou zde často používány myší modely retinální degenerace; v současné době je známo 16 spontánních myších mutantů pro toto postižení.

Ústav patologické fyziologie LF UK v Plzni se již dvě dekády věnuje výzkumu v oblasti neurodegenerativních onemocnění za použití mutantních myší typu Lurcher kmenů B6CBA a C3H, u nichž v důsledku mutace genu pro glutamátový receptor GluR δ 2 dochází k rozvoji olivocerebelární degenerace. Výsledkem procesu je zánik všech Purkyňových buněk mozečku a výrazná redukce dalších buněčných populací v mozečku samém i mimo něj. Tato porucha se projevuje celou řadou příznaků. Nejnápadnějším projevem je mozečková ataxie a poruchy kognitivních funkcí vedoucí k poruchám různých druhů učení a paměti. Dále byla popsána vyšší excitabilita CNS, změny ve vnitřním prostředí a také poruchy synaptické plasticity. U kmene C3H se navíc ještě vyskytuje retinální degenerace podmíněná mutací

genu pro fosfodiesterázu *Pde6b^{rd1}*, která vede během prvního měsíce života k oslepnutí zvířat. Tento model je velice blízký lidské formě retinitis pigmentosa.

Naše předchozí experimenty odhalily, že slepota způsobená retinální degenerací neovlivňuje spontánní motorickou aktivitu ani kontrolu a způsob chůze u myší typu wild s nepostiženým mozečkem, ani u jedinců typu Lurcher s olivocerebelární degenerací. Jedním z možných vysvětlení toho pozorování bylo, že ztráta zraku je kompenzována prostřednictvím taktilních vjemů zprostředkovaných sinusovými chlupy neboli vousy.

Naprostá většina prací studujících retinální degeneraci s použitím myšího modelu je zaměřena na objasnění podstaty vzniku a rozvoje onemocnění, pouze minimum jich zkoumá funkční dopady. Naše práce je jednou z nich, jedná se o behaviorální studii.

Cíle této práce v jednotlivých bodech tedy jsou:

- posoudit roli vousů v kompenzaci zrakového deficitu způsobeného retinální degenerací u myšího modelu dlouhodobé taktilní deprivace,
- odlišit vliv kompenzace zprostředkované vousy od dalších mechanismů, které se na kompenzaci slepoty mohou podílet, u myšího modelu akutní taktilní deprivace,
- zhodnotit vliv neurodegenerativního postižení na mechanismy krosmodální plasticity, které se uplatňují v kompenzaci zrakového deficitu.

Při řešení jsme hodnotili:

- motorické schopnosti zvířat rotarod testem a beam walking testem,
- parametry chůze za použití zařízení CatWalk system,
- chování v otevřeném poli,
- excitabilitu CNS metodou audiogenní epilepsie.

5. TEORETICKÝ ÚVOD

5.1 Krosmodální plasticita

Plasticita je specifická schopnost nervového systému se vyvíjet, měnit svoji strukturu a funkci a reagovat tak na změny vnitřního a zevního prostředí za fyziologických i patologických situací (Trojan a Pokorný, 1997; Kolb a spol, 2011). Je rozlišováno několik druhů neuroplasticity (Tab. 1). Jako reparační plasticita je označována schopnost nervového systému obnovit svoji funkci porušenou zásahem do struktury nervového systému (Trojan a Pokorný, 1997).

V případě sensorické deprivace některé z modalit dochází ke kompenzatornímu zefektivnění utilizace modalit zbývajících (Rauschecker, 1995; Lazzouni a Lepore, 2014). Tento děj je také označován jako krosmodální plasticita a podle definice v Encyclopedia of Neuroscience (Holmes a spol., 2009) jde o neuroanatomické, neurofyziologické, percepční a behaviorální změny, které nastanou v jedné nebo více sensorických modalitách jako reakce na poškození jiné sensorické modalitty.

| Vlivy prostředí | | Projevy |
|-----------------|------------------|----------------------|
| Příznivé | za vývoje | plasticita evoluční |
| Nepříznivé | | |
| Krátkodobá | expozice | plasticita reaktivní |
| Jednorázová | | |
| Dlouhodobé | zátěže | plasticita adaptační |
| Opakované | | |
| Funkční | obnova poškození | plasticita reparační |
| Morfologická | | |

Tab. 1: Klasifikace neuroplasticity (Trojan, Pokorný, 1997)

U slepých lidí umožňuje kompenzatorní zvýšení taktilní citlivosti číst Braillovo písmo (Sterr a spol., 1998; Fujii a spol., 2009). Citlivější hmat je zdokumentován celou řadou experimentů (Goldreich a Kanics, 2003; Alary et al., 2008, 2009), stejně tak jako citlivější sluch (Lessard a spol., 1998; Roder a spol., 1999; Voss a spol., 2004; Collignon a De

Volder, 2009). Kromě posílené sluchové a taktilní percepce byla u slepých lidí popsána i vyšší citlivost čichu (Murphy a Cain, 1986; Rosenbluth a spol., 2000). U hluchých lidí byly zjištěny změny ve zrakové percepci, jde však o mnohem subtilnější změny než jaké jsou popsány ve sluchovém systému u slepých lidí (Bavelier a spol., 2006; Bottari a spol., 2010). Studium krosmodální plasticity u hluchých lidí však nebyla doposud věnována taková pozornost, jako je tomu u zrakového postižení, protože zrakový systém je pro lidi hlavním zdrojem informací o okolním světě (Myslivoček, 2003). Nicméně s rozvojem technologie kochleárních implantátů výzkumy v této oblasti nabývají v posledních letech na významu (Frasnelli a spol., 2011). U řady živočišných druhů jsou pro taktilní orientaci důležité sinusové chlupy neboli vibrisy (Ahl, 1986; Rice a spol., 1986). U koček a myší bylo jako následek zrakové deprivace od narození pozorováno kompenzatorní zvýšení citlivosti vibris, jejich prodloužení a morfologické změny v somatosenzorickém kortexu (Rauschecker a spol., 1992).

Krosmodální plasticita, stejně tak jako i ostatní typy neuroplasticity, je závislá na věku. Jednotlivé modalitativní období mají ve svém vývoji období, která jsou označována jako kritické periody. Jestliže je příslušný sensorický systém v tomto období vystaven deprivaci, je jeho vývoj trvale narušen (Trojan a Pokorný, 1997; Purves a spol., 2001; Kral a spol., 2002; Burke a Barnes, 2006). Včasná diagnostika sluchové vady a aplikace kochleárního implantátu má význam nejen pro rozvoj schopností vnímat zvuky a rozumět řeči (Waltzman a spol., 1992; Tong a spol., 2007) ale je zcela nezbytná i pro rozvoj řeči u postižených dětí (Kirk a Hill-Brown, 1985; Allen a spol., 1998; Connor a spol., 2006). Rovněž u amblyopie má časový faktor význam na výsledek léčby (Williams a spol., 2002; Holmes a spol., 2011). Krosmodální kompenzatorní změny jsou výrazněji vyjádřeny, jestliže k deprivaci v příslušné modalitě došlo v důsledku vrozené poruchy nebo časné získané léze, nicméně jistá schopnost kompenzace je možná i v dospělém věku (Völgyi a spol., 1993; Cohen a spol., 1999; Sadato a spol., 2002; Sadato a spol., 2004; Schwesig a spol., 2011; Petrus a spol., 2014).

Rovněž u poškození mozku jsou reparační procesy účinnější v dětství, než v dospělém věku a ve stáří. U dětí, které podstoupily hemisferektomii pro refrakterní epilepsii, je pozorována významná restaurace jak řečových, tak motorických funkcí (Boatman a spol., 1999; Lee a spol., 2014). Naopak, u mozkových iktů, které se typicky vyskytují u starších jedinců (více než 50 % případů je u lidí starších 85 let), přetrvávají závažné motorické a případně řečové deficity (Bagg a spol., 2002; Lieberman a Lieberman, 2005; Chollet, 2013), i když i zde se uplatňují reparační plastické procesy (Johansson a Grabowski, 1994; Johansson, 2000).

5.2 Role vousů u hlodavců

Hmatové neboli sinusové chlupy, označované také jako vibrisy (latinsky vibrissae), jsou důležitou součástí taktilního sensorického aparátu u mnoha savců. Od běžného ochlupení (srsti) se liší tím, že jsou delší, silnější, mají větší folikuly, které jsou sensoricky bohatě inervované, a mají vlastní reprezentaci v somatosenzorickém kortexu (Ahl, 1986; Rice a spol., 1986) U potkanů a myši vychází z každého folikulu 100 – 200 aferentních sensorických vláken z osmi odlišných druhů mechanoceptorů (Rice a spol., 1986; Ebara a spol., 2002).

Vibrisy se vyskytují u různých druhů na různých částech těla, v oblasti čenichu se označují jako vousy (anglicky whiskers, facial vibrissae, nebo mystacial vibrissae). Vousy se dělí podle velikosti, schopnosti aktivního pohybu a funkce na mikrovibrisy a makrovibrisy. Mikrovibrisy jsou malé, dolů směřující nepohyblivé vousy pod nostrilamy. Uplatňují se zejména v identifikaci objektů (Brecht a spol., 1997). Makrovibrisy jsou velké, směřují do stran a dopředu, jsou pohyblivé a mají hlavní význam pro prostorovou orientaci.

Aktivní pohyb vousů spočívá v jejich kmitání vpřed a vzad s různou frekvencí podle druhu chování zvířete a v jejich prodlužování či zkracování. Každá jednotlivá vibrisa je vybavena vlastním drobným svalem, který umožňuje její pohyb vpřed a vzad nezávisle na ostatních vousích. Pohyby skupin vousů nebo všech vousů najednou jsou zprostředkovány svaly upínajícími se do okolní pojivové tkáně. Za zkracování a prodlužování vousů jsou zodpovědné tzv. intrinsické svaly, které jsou uloženy v jejich folikulech (Dorfl, 1982). Kmitání vousů, které je pozorováno zejména při lokomoci a exploraci, se označuje jako whisking. Tato činnost je důležitá pro neustálou aktualizaci informací o blízkém okolním prostředí (Kleinfeld a spol., 2006). Jsou popsány 3 druhy whiskingu podle druhu kontaktu s okolím, frekvence kmitání a úhlu kontaktu s pevnými objekty (Berg a Kleinfeld, 2003; Kleinfeld, 2008).

Vousy jsou důležité pro prostorovou orientaci, lokalizaci objektů a určování vzdáleností či hloubky prostoru. Při pohybu ve volném prostoru je whisking vždy spojen s aktivními pohyby hlavy a těla. Rovněž při lokalizaci objektů je whisking využíván (Knutsen a spol., 2005). Naopak při chůzi či běhu, kdy zvířata udržují kontakt se stěnou, orientují se pomocí pasivního ohýbání vousů způsobeného pohybem (Milani a spol., 1989). Pokusy se slepými potkany prokázaly, že pro měření hloubky prostoru při přeskakování přes mezery v prostoru mají vousy důležitější roli než zrak. Zvířata s intaktními vousy byla schopna přeskocit mezeru poté, co prostřednictvím vousů kontaktovala protější platformu. Potkani se zaklipovanými vousy nebyli schopni široké mezery překonat (Hutson a Masterton, 1986).

Významnou roli hrají vousy rovněž při taktilní diskriminaci. Pomocí makrovibris jsou potkani schopni rozpoznávat různé druhy povrchů a tvary předmětů. Povrchy s různou texturou způsobují rozdílné a pro ně charakteristické vibrace vousů při kontaktu s nimi, což umožňuje jejich diskriminaci (Diamond a spol., 2008). Citlivost vousů při rozlišování různých povrchů je srovnatelná s citlivostí bříšek prstů u lidí (Carvell a Simons, 1995). Na taktilní identifikaci tvarů se kromě makrovibris podílejí i mikrovibrisy (Brecht a spol., 1997; Harvey a spol., 2001). Popsána byla schopnost numerické diskriminace u potkanů, kdy byli schopni rozlišit mezi 1-3 stimulemi vibris (Davis a spol., 1985).

Hmatové vousy jsou nepostradatelné i v sociálním chování. U potkanů bylo pozorováno, že kontakt mezi jedinci je zahájen právě pomocí vousů. Při vzájemném kontaktu jsou vousy více protažené a je vyšší amplituda jejich pohybů. Tyto projevy jsou výraznější u interakcí spojených se vzájemnou agresí. U samic jsou tyto projevy výraznější při interakci s ostatními samicemi než při kontaktu se samci. Předpokládá se, že tento typ interakce slouží k signálům nastolujícím vztah dominance a submisivity (Wolfe a spol., 2011).

V koloniích laboratorních myší je často pozorováno, že někteří jedinci mají krátké nebo úplně chybějící vousy, často v kombinaci s chybějící srstí v oblasti čenichu, hlavy, ramen a předních končetin. Vousy a srst jsou postiženým jedincům odstraňovány jinými zvířaty v chovných klecích, a tento jev je označován jako whisker-eating (Hanchska, 1952), barbering (Carruthers a spol., 1998; DeLuca, 1997; Long, 1972) nebo jako Dalia efekt (Sarna a spol., 1998). Přesná příčina barberingu není zcela jasná, existují různé interpretace: projev dominance ve skupině, genetická predispozice, sociální učení, nedostatek podnětů v chovné kleci, či nedostatek nutrientů v potravě (Carruthers a spol., 1998; Strozik a Fesing, 1981). Dlouhodobá pozorování odhalila, že k barberingu dochází pouze v případech, kdy se v chovné kleci ustanoví hierarchie jako výsledek agrese mezi zvířaty. S největší pravděpodobností je tedy barbering projevem vztahu dominance-submise mezi zvířaty. Dominantní jedinci, kteří barbering provádějí submisivním zvířatům, mají navíc i větší tělesnou hmotnost (Long, 1972), a jejich dominantní chování bylo prokázáno i pomocí tzv. tube dominance testu (Strozik a Fesing, 1981). Tento projev sociálních vztahů v koloniích se častěji vykytuje u některých kmenů, což naznačuje, že se na něm podílí i genetická složka (Kuljis, 1992). Zajímavé je, že u barberingu nejde pouze o jednostranný projev agrese dominantního jedince proti submisivnímu. Bylo pozorováno, že jde o kooperativní proces, kdy submisivní jedinec se barberingu nebrání. Jestliže byla zvířata oddělena mřížovanou přepážkou, k barberingu docházelo, i když se submisivní jedinec mohl od přepážky dostatečně vzdálit (Van den Broek a spol., 1992).

5.3 Neurodegenerativní onemocnění

Stárnutí, kromě klesajících kompenzačních schopností mozku, provází další negativní fenomén – výskyt neurodegenerativních onemocnění. Jde o skupinu dědičných či sporadicky se vyskytujících chorob, které jsou charakterizovány progredující ztrátou nervových buněk vedoucí k dysfunkci nervového systému. Následkem je postižení kognitivních, emocionálních, motorických a senzorických funkcí. S tím, jak se prodlužuje délka života a populace stárne, nabývají neurodegenerativní onemocnění stále většího epidemiologického i ekonomického významu. Mezi nejznámější patří Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba a amyotrofická laterální skleróza, je však popsáno několik set různých neurodegenerativních onemocnění (Martin, 1999; Przedborski 2003, Checkoway, Hung a spol., 2010 a spol., 2011).

Klinická diagnostika neurodegenerativních onemocnění u lidí, založená na klinickém obraze a pomocných vyšetření, je mnohdy složitá, protože řada onemocnění má podobné či překrývající se a často nespecifické symptomy, navíc u jednoho pacienta může zároveň probíhat více neurodegenerativních onemocnění současně (Drayer a spol., 1986; Schneider a spol., 2007). Klinický obraz může také být ovlivněn i současným vaskulárním postižením mozku, které je pro vysoký věk typické (Shneider a Bennett, 2010). Definitivní potvrzení nemoci vyžaduje neuropatologický průkaz depozita klíčového patogenního proteinu v mozkové tkáni. Přibližně 80 % klinicky diagnostikovaných neurodegenerativních onemocnění je potvrzeno posmrtně histopatologickým vyšetřením, při němž jsou prokázány morfologické změny charakteristické pro jednotlivé choroby (Mok a spol., 2004).

V etiologii neurodegenerativních procesů se uplatňuje celá řada vlivů, jejichž podíl se může vzájemně kombinovat. Jako 4 hlavní patologické vlivy jsou dnes označovány apoptóza, vliv volných kyslíkových radikálů, tvorba abnormálních patologických agregátů a genetické pozadí (Rubinsztein 2006; Matěj a Rusina, 2012; Denissen a spol., 2012). Mezi další faktory se řadí mitochondriální dysfunkce (DiMauro a Schon, 2008), porucha homeostázy metaloproteinů (Dexter a spol., 1991; Brown, 2001; Lothian a spol., 2013) a poruchy axonálního a dendritického transportu (Chevalier-Larsen a Holzbaur, 2006; De Vos a spol., 2008). Značná pozornost je rovněž věnována vlivu environmentálních faktorů (Brown a spol., 2005).

Existuje řada klasifikací neurodegenerativních onemocnění, které nejsou jednoznačně přijímány a které se často od sebe značně odlišují. Často používaným bylo dělení na choroby mozkové kůry, bazálních ganglií, mozkového kmene, mozečku a míchy. V každé skupině pak

byly jednotlivé choroby dále klasifikovány na základě hlavních klinických projevů (Przedborski a spol., 2003). Klasická klasifikace neurodegenerativních onemocnění je založena na klinicko-patologickém základě, kdy je choroba definována specifickou kombinací klinických příznaků a charakteristických histologických změn (Armstrong, 2012). V současnosti je standardem třídění neurodegenerativních onemocnění z biochemického hlediska do 8 skupin podle specifického proteinu patologicky ukládaného do mozkové tkáně (Matěj a Rusina, 2012).

U neurodegenerativních nemocí jsou též popisovány změny neuroplasticity (Dineley a spol., 2002; Arendt, 2004; Jacobsen a spol., 2006; Palop a spol., 2006). Ty mohou být způsobeny snižujícími se kompenzačními schopnostmi a redukovanou plasticitou, které provázejí normální stárnutí (Gould a spol., 2006; Mahncke a spol.). Nicméně je prokázáno, že samotné patologické molekuly vznikající při neurodegenerativním onemocnění mohou přímo ovlivňovat neuroplasticitu na synaptické úrovni. Po injikování dimerů amyloidu- β získaných posmrtně z mozkového kortexu pacientů s Alzheimerovou chorobou potkanům byla pozorována výrazná redukce dlouhodobé potenciace (LTP), zvýšení dlouhodobé deprese (LTD) a redukce hustoty dendritických trnů v hipokampu. Rovněž došlo ke zhoršení paměti. (Shankar a spol., 2008).

Pro studium patogeneze a možností terapie neurodegenerativních onemocnění mají značný význam zvířecí modely. Nejčastěji jsou používány myši, jejichž obrovskou výhodou je existence transgenních modelů přesných lidských chorob (Jucker, 2010, Ribeiro a spol., 2013). První myší transgenní model Alzheimerovy choroby byl připraven v roce 1995 (Games a spol., 1995). Od té doby byla vyvinuta celá řada myších modelů postihující různé patologické procesy v průběhu této choroby (Duff, 2001; Elder a spol., 2010). Používány jsou i transgenně připravené potkaní modely této choroby (Do Carmo a Suelo, 2013). Kromě Alzheimerovy choroby existují i modely pro další onemocnění, zejména pro Huntingtonovu a Parkinsonovu chorobu (Phillips a spol., 2009).

| |
|--|
| 1) Alzheimerova nemoc |
| 2) Tauopatie <ul style="list-style-type: none"> a. frontotemporální demence b. progresivní supranukleární obrna (Steele-Richardson-Olszewského syndrom) c. kortikobazální degenerace |
| 3) Fronto-temporo lobární degenerace |
| 4) Synucleinopatie <ul style="list-style-type: none"> a. Parkinsonova nemoc b. demence s Lewyho tělísky c. mnohotná systémová atrofie (MSA - P, MSA - C) |
| 5) Onemocnění s opakováním tripletů <ul style="list-style-type: none"> a. Huntingtonova nemoc b. řada autozomálně dominantních spinocerebellárních ataxií (SCA) c. Friedreichova ataxie d. bulbospinální atrofie (SBMA - Kennedyho nemoc) e. dentato-rubro-pallido-luysiánská atrofie (DRPLA) |
| 6) Prionová onemocnění <ul style="list-style-type: none"> a. Creutzfeldtova-Jakobova nemoc b. Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom c. fatální familiární insomnie d. kuru |
| 7) Onemocnění motorického neuronu <ul style="list-style-type: none"> a. amyotrofická a primární laterální skleróza b. spinální muskulární atrofie |
| 8) Ostatní neurodegenerativní onemocnění <ul style="list-style-type: none"> a. neuroaxonální dystrofie, infantilní ND (Seitelbergerova nemoc) b. neurodegenerace s akumulací železa (Hallervorden-Spatz) c. familiární encefalopatie s neuroserpinovými tělísky d. nemoc s intranukleárními neuronálními inkluzemi |

Tab 2: Rozdělení neurodegenerativních onemocnění do 8 základních skupin. Převzato z: Matěj a Rusina, 2012.

5.4 Retinitis pigmentosa

Retinitis pigmentosa je označení pro skupinu dědičných poruch, při nichž dochází k progredující degeneraci světločivných buněk a pigmentového epitelu oka. Výsledkem je postupná ztráta zraku projevující se noční slepotou, omezováním zorného pole vedoucímu k tunelovému vidění až eventuálně k úplné slepotě. Celosvětově představuje jednu z nejčastějších progresivních retinálních onemocnění (Hartong a spol., 2006), její prevalence v Evropě a v USA je 1:3000 – 1:5000 (Weleber a spol., 2006). Jde o geneticky velice heterogenní skupinu postižení sítnice, dosud bylo identifikováno přes 40 genů asociovaných s retinitis pigmentosa (Ferrari a spol. 2011). Mutace v různých genech mohou mít shodný způsob dědičnosti, na druhou stranu odlišné mutace v témže genu mohou vykazovat odlišné formy dědičnosti (Hims a spol., 2003) Různé typy dědičnosti jsou zodpovědné za odlišné typy retinitis pigmentosa. Dědičnost může být autozomálně dominantní, autozomálně recesivní, X vázaná, či digenní.

| Způsob dědičnosti | Podíl na případech RP |
|------------------------|-----------------------|
| Autozomálně dominantní | 15-25% |
| Autozomálně recesivní | 5-20% |
| X-vázaná | 5-15% |
| Neznámý | 40-50% |
| Digenní | Raritní |

Tab. 3: Podíl jednotlivých forem dědičnosti na onemocnění RP. Převzato z: Daiger a spol., 2007.

Slovo „retinitis“ odkazuje na zánětlivý průběh onemocnění, nejde však o primárně zánětlivý proces, nýbrž se jedná o degenerativní onemocnění (Weleber, 1994). V průběhu jeho rozvoje jsou primárně postiženy tyčinky, v pozdějších stádiích dochází také k postižení čípků. Postižené fotoreceptory zanikají mechanismem apoptózy (Marigo, 2007) Jejich místo pak zaujímá glie a migrující buňky pigmentového epitelu, které se shlukují v různě velké hrudky, nebo při pomalejším vývoji tvoří síť z cípatých pigmentací tvaru kostních buněk.

Výsledkem procesu je redukce až plný zánik zevní nukleární vrstvy sítnice a pigmentová depozita (Bird, 1995).

Vzhledem ke značnému epidemiologickému významu je tomuto onemocnění ve výzkumu věnována značná pozornost. V databázi biomedicínských publikací Pubmed je ke klíčovému výrazu „retinitis pigmentosa“ přiřazeno téměř 9000 publikací. Výzkum je prováděn nejen v humánní medicíně, ale i za použití zvířecích modelů, zejména myších. Existuje 16 přirozeně se vyskytujících myších kmenů, u nichž v důsledku genetických mutací dochází k degeneraci fotoreceptorů sítnice při současném zachování všech ostatních buněk sítnice (Chang a spol., 2002).

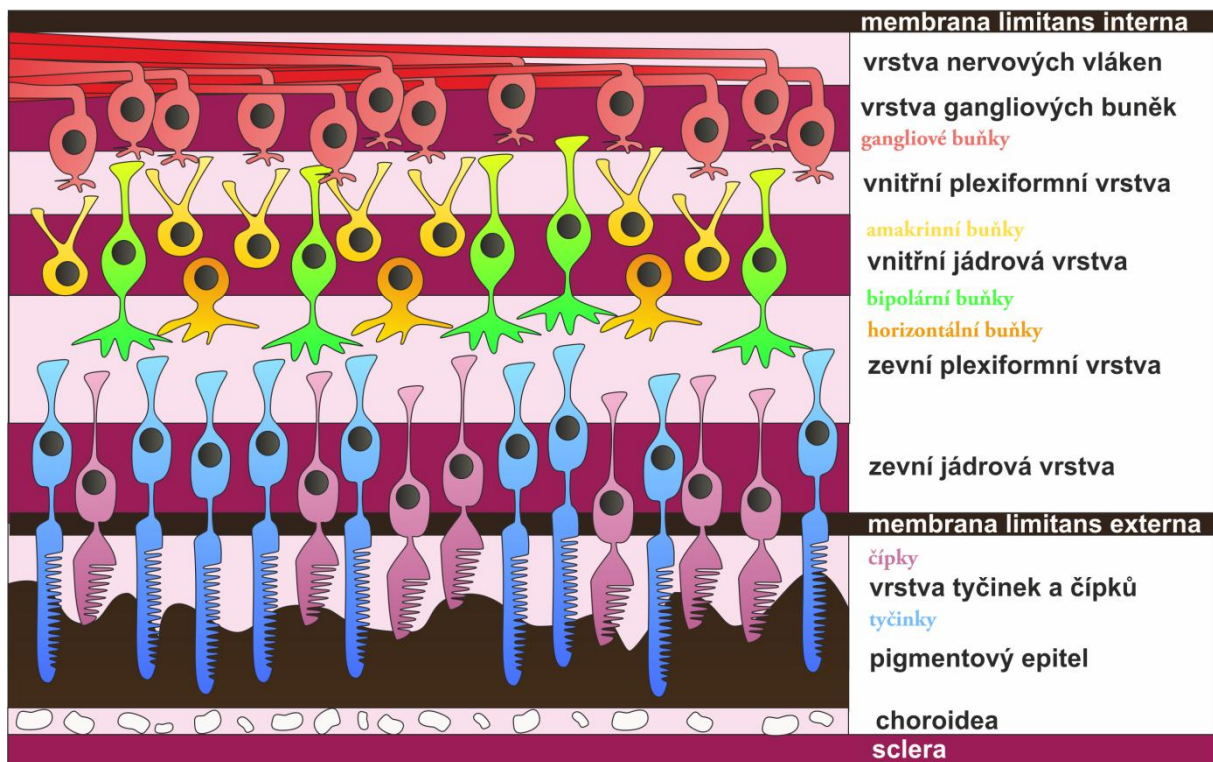
| Gen | Chromosom | | Věk dokončení procesu | Myší kmeny |
|------------------------------|-----------|-------------|-----------------------|---|
| | Myš | Člověk | | |
| <i>Pde6b^{rd1}</i> | 5 | 4p16 | 1 | ABJ/Le; BDP/J; BUB/BnJ; C3H and all substrains; CBA/J; CBA/NJ; FVB/NJ; JGBF/Le; MOLD/Rk; MOLF/Ei; NFS/N; NON/LtJ; P/J; PL/J; RSV/Le; SB/Le; SF/CamEi; SF/CamRk; SK/CamEi; ST/bJ; SJL/J; SWR/J; WB/ReJ; WC/ReJ |
| <i>pcd</i> | 13 | 5q | 13 | B6.BR- <i>pcd</i> ; B6C3Fe- <i>a/a-pcd/+</i> ; BALB/cByJ- <i>pcd^{3J}</i> |
| <i>nr</i> | 8 | 8p nebo 13q | 10 | BALB/cByJ- <i>nr</i> ; C3Fe.CGr- <i>nr</i> |
| <i>Prph2^{Rd2}</i> | 17 | 6p | 12 | O20/A; C3.BLiA- <i>Prph2^{Rd2}</i> |
| <i>rd3</i> | 1 | 1q32 | 4 | RBF/DnJ; Stock Rb4Bnr; RBJ/Dn; Stock In30Rk |
| <i>mnd</i> | 8 | 8p nebo 13q | 6 | B6.KB2- <i>mnd</i> /MsrJ |
| <i>Rd4</i> | 4 | 1p36 | 2 | Stock In56Rk <i>Rd4</i> |
| <i>rd5(tub)</i> | 7 | 11p15 | 8 | C57BL/6J- <i>tub/+</i> |
| <i>Mitf^{mi-vit}</i> | 6 | 3p14 | 10 | C57BL/6J- <i>Mitf^{mi-vit}</i> |
| <i>rd6</i> | 9 | 11q23 | 24 | B6.C3Ga- <i>rd6/rd6</i> ; |
| <i>Nr2e3^{rd7}</i> | 9 | 15q23 | 30 | 77-2C2a-special; Stock <i>Nr2e3^{rd7}</i> |
| <i>nclf</i> | 9 | 15q21 | 13 | B6.Cg- <i>nclf</i> ; Stock <i>a/a nclf/nclf</i> |
| <i>rd8</i> | 1 | 1q25 | 30 | Stock <i>rd8</i> |
| <i>Rd9</i> | X | Xp21.1 | 30 | C57BL/6J- <i>Rd9</i> |
| <i>Pde6b^{rd10}</i> | 5 | 4p16 | 2 | Stock <i>Pde6b^{rd10}</i> |
| <i>nclf</i> | 9 | 15q21 | 13 | B6.Cg- <i>nclf</i> |

Tab 4: Myší kmeny s různými typy retinální degenerace. Převzato z: Chang a spol., 2002

Myši mají obecně při zkoumání poruch zrakového systému významné místo. Kromě modelů retinální degenerace existují i myší knockout modely pro kataraktu (Hedge a Henein, 2003), glaukom (Lindsey a Weinreb, 2005), diabetickou retinopatii (Kern a Engerman, 1996) či myopii (Barathi a spol., 2008).

5.4.1 Stavba sítnice

Sítnice se člení na deset vrstev, které jsou tvořeny buňkami smyslovými a podpůrnými a jejich výběžky (Čihák, 2004): 1. Stratum pigmenti retinae; 2. Vrstva tyčinek a čípků; 3. Membrana limitans externa; 4. Zevní jádrová vrstva; 5. Zevní plexiformní vrstva; 6. Vnitřní jádrová vrstva; 7. Vnitřní plexiformní vrstva; 8. Vrstva gangliových buněk; 9. Vrstva nervových vláken; 10. Membrana limitans interna.



Obr. 1: Schéma stavby sítnice. Použito s laskavým svolením Vandy Machové, LF UK Hradec Králové.

5.5 Myši typu Lurcher

Mutantní myši typu Lurcher představují model funkční dekortikace mozečku a jsou velice často využívány pro zkoumání mozečkových funkcí, příznaků cerebelární degenerace a metod terapeutického ovlivnění neurodegenerativního procesu a jeho následků.

Jde o přirozený model geneticky podmíněné olivocerebelární degenerace. Tato spontánní mutace byla objevena v myši kolonii Medical Research Council Radiobiological Research Unit v anglickém Harwellu v roce 1954 (Vogel a spol., 2007) a poprvé popsány byly v roce 1960 R. J. S. Phillipsem (Phillips, 1960). Degenerace je důsledkem semidominantní mutace (*Grid2^{Lc}*) genu pro $\delta 2$ podjednotku glutamátového receptoru (GluR $\delta 2$), který se nalézá na 6. chromozómu (Phillips, 1960; Zuo a spol. 1997). Receptor GluR $\delta 2$ je exprimován zejména mozečkovými Purkyňovými buňkami, predominantně v oblastech distálních dendritů, kde jsou synaptická spojení s paralelními vlákny, což jsou neurity granulárních buněk ze stratum granulosum. Dále jsou GluR $\delta 2$ receptory exprimovány i neurony mozkového kmene (Araki a spol., 1993; Lomeli a spol., 1993; Takayama a spol., 1996; Landsend a spol., 1997). V mozečku mají GluR $\delta 2$ receptory významnou roli v synaptogenezi a v synaptické plasticitě u dospělých jedinců, což je důležité pro ukládání nových motorických vzorců (Yazuki, 2004). V důsledku mutace dochází k permanentnímu influxu kalcia a depolarizaci buněk, které následně zanikají procesem excitotoxické apoptózy (Zuo a spol. 1997).

Mutantí Lurcher jsou heterozygoti, u kterých postnatálně dochází k degeneraci a zániku Purkyňových, granulárních, Golgiho, hvězdicovitých a košíčkových buněk v mozečku a neuronů dolní olivy (Caddy a Biscoe, 1979; Zanjani a spol. 2006). Homozygotní jedinci (*Grid2^{Lc/Lc}*) nejsou životaschopní – umírají krátce po porodu v důsledku masivního zániku neuronů středního a zadního mozku v období pozdní embryogeneze (Cheng a Heintz, 1997; Resibois a spol. 1997). Nepostižení homozygoti (tvořící zhruba polovinu mláďat v hníždě) typu wild jsou zcela zdraví a slouží jako ideální kontrolní zvířata v experimentech s mutanty typu Lurcher.

Degenerace u heterozygotních mutantů začíná být patrná od 8. postnatálního dne. Do 25. dne života zanikne přibližně 95 % Purkyňových buněk a proces je ukončen do 90. dne života, kdy v mozečku zůstává pouze několik set Purkyňových buněk v určitých oblastech mozečku (Caddy a Biscoe, 1997; Duffin a spol., 2010). Zároveň dochází k výrazné redukci počtu granulárních buněk (zbývá jich 10 %) a neuronů dolní olivy (zachováno kolem 25 – 30 %) a snížení počtu Golgiho, hvězdicovitých a košíčkových buněk (Caddy a Biscoe, 1979;

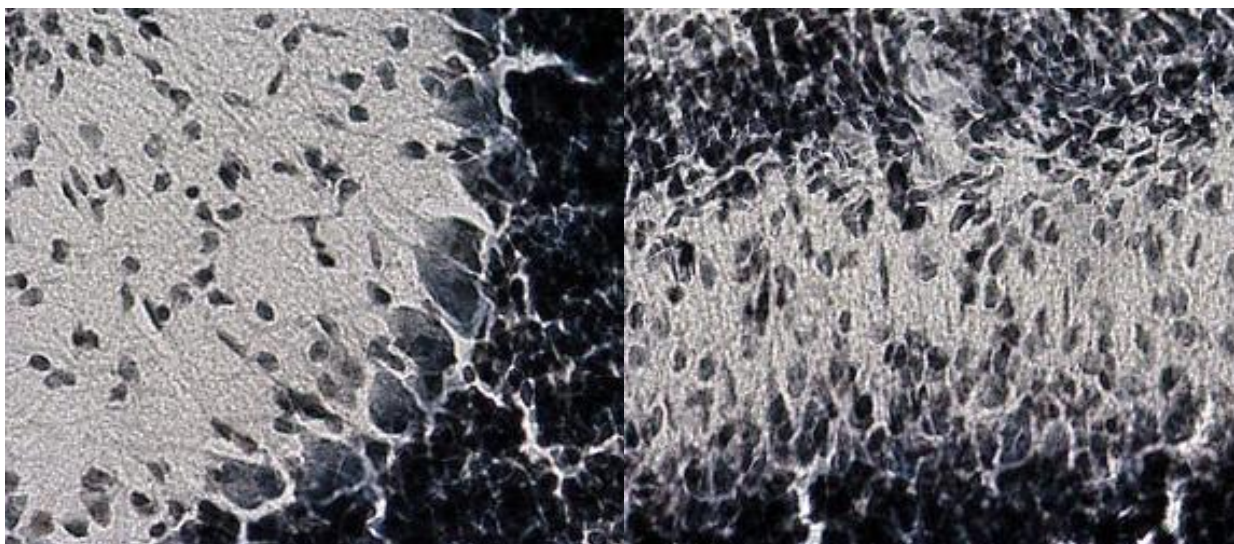
Zanjani a spol. 2006; Vogel a spol., 2007). Protože axony Purkyňových buněk jsou jedinými eferentními výstupy z mozečku, ztráta těchto buněk vede ke kompletní funkční dekortikaci mozečku. Olivocerebelární degenerace u heterozygotních mutantů typu Lurcher se projevuje celou řadou příznaků. Nejmarkantnějším projevem je mozečková ataxie, která je pozorovatelná od konce druhého týdne života. Ataxie významně narušuje motorické funkce postižených jedinců a negativně ovlivňuje výsledky motorických testů (Lalonde a spol. 1992; Thullier a spol., 1997; Křížková a Vožeh, 2007). Rovněž kontrola chůze a její vzorce jsou narušeny, zajímavé však je, že rozdíly mezi mutantními Lurchery a nepostiženými zvířaty jsou závislé na rychlosti chůze. Při zohlednění tohoto vlivu jsou rozdíly minimální (Cendelín a spol., 2010)

Prokázána byla vyšší excitabilita CNS – mutantní typy Lurcher jsou ve srovnání se zdravými jedinci náchylnější k audiogenní epilepsii (Cendelín a Vožeh, 1999).

Pozorovány byly i změny synaptické plasticity. Ve zdravém mozečku vede simultánní stimulace paralelních a šplhavých vláken k dlouhodobé depresi (LTD) informačního přenosu na úrovni paralelní vlákna – Purkyňovy buňky. U mutantů typu Lurcher je LTD redukována (Yazuki, 2004). Změny byly pozorovány i při stimulaci hipokampu – u mutantů dochází ke snížení dlouhodobé potenciace (Barcal a spol., 2001, 2002), i když v hipokampu myši typu Lurcher nebyly pozorovány žádné změny oproti nepostiženým jedincům (Cheng a Heintz, 1997; Resibois a spol., 1997).

Další popsání důsledky mutace jsou změny kognitivních funkcí, změny v klasickém podmiňování (Porrás-García a spol., 2005), významně je narušena schopnost prostorového učení a prostorové orientace (Lalonde a spol., 1988; Vožeh a spol., 2001a; Porrás-García a spol., 2005). Postižení jedinci mají změněnou reaktivitu na bolest (Vožeh a spol., 2001b). Mimoto byly pozorovány i změny v imunitním systému - u mutantů typu Lurcher dochází k předčasné involuci thymu ve věku 3 měsíců (Mandřáková a spol., 2003, 2005) a popsána byla nadprodukce prozánětlivých cytokinů, což vede k chronickému zánětlivému stavu v mozku i periférii. Prozánětlivé cytokiny mohou dle Vogela (Vogel a spol., 2007) hrát roli v procesu neurodegenerace a podílet se na modulaci imunitních a endokrinních funkcí.

Olivocerebelární degenerace u mutantních myši typu Lurcher je tedy komplexním procesem, který ovlivňuje nejen nervový systém, ale i systém imunitní a endokrinní, což je v souladu s konceptem tzv. neuro-imuno-endokrinního systému (Chesnokova a Melmed, 2002; Webster a spol., 2002; Paus a spol., 2006; Di Comitte a spol., 2007).



Obr. 2: Mozeček zdravé myši s jasně patrnými Purkyňovými buňkami (vlevo) a mutantní myši typu Lurcher s chybějícími Purkyňovými buňkami a desorganizovanou strukturou (vpravo). Nisslovo barvení.

Existuje několik kmenů mutantních myší typu Lurcher, jejichž specifické kmenové vlastnosti mají vliv na chování myši a ovlivňují i výsledky řady pokusů, což je třeba zohlednit při interpretaci jejich výsledků. Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni disponuje dvěma kmeny, C3H a B6CBA. U obou kmenů se vyskytuje stejná mutace *Grid2^{Lo}* genu *GluRδ2*, jde tedy o shodný typ olivocerebelární degenerace. Mezi kmeny existují rozdíly v prostorovém učení (Cendelín a Vožeh, 2001, 2002; Cendelín a spol., 2001), v excitabilitě CNS (Cendelín a Vožeh, 1998, 1999) a reakci na bolest (Vožeh a spol., 2001b). Pozorovány byly i rozdíly v parametrech chůze, a to zejména mezi zvířaty typu Lurcher odlišných kmenů (Voller a spol., 2008). U kmene C3H se navíc vyskytuje i geneticky podmíněná retinální degenerace.

Kromě výše popsaných mutantních myší typu Lurcher existují i další přirození mutanti s degenerací mozečku, kteří se vzájemně liší mechanismem a průběhem degenerace, mírou postižení různých neuronálních populací a výsledným stavem procesu. Jde o pcd myši (Mullen a spol., 1976; Landis a Mullen, 1978), myši typu weaver (Hirano a Dembitzer, 1973; Blatt a Eisenmann, 1985), staggerer (Herrup, 1983; Shojaeian a spol., 1985), hot-foot (Guastavino a spol., 1990; Lalonde a spol., 1996), nervous (Sotelo a Triller, 1979; Wassef a spol., 1987), scrambler (Sweet a spol., 1996; Gonzáles a spol., 1997) a reeler (Caviness a Rakic, 1978; Beckers a spol., 1994).

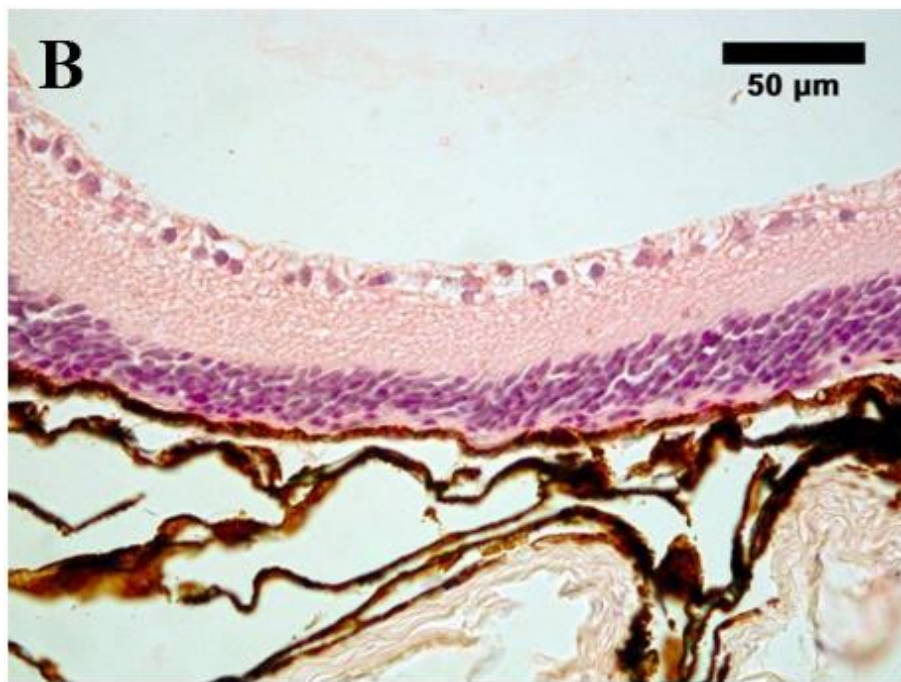
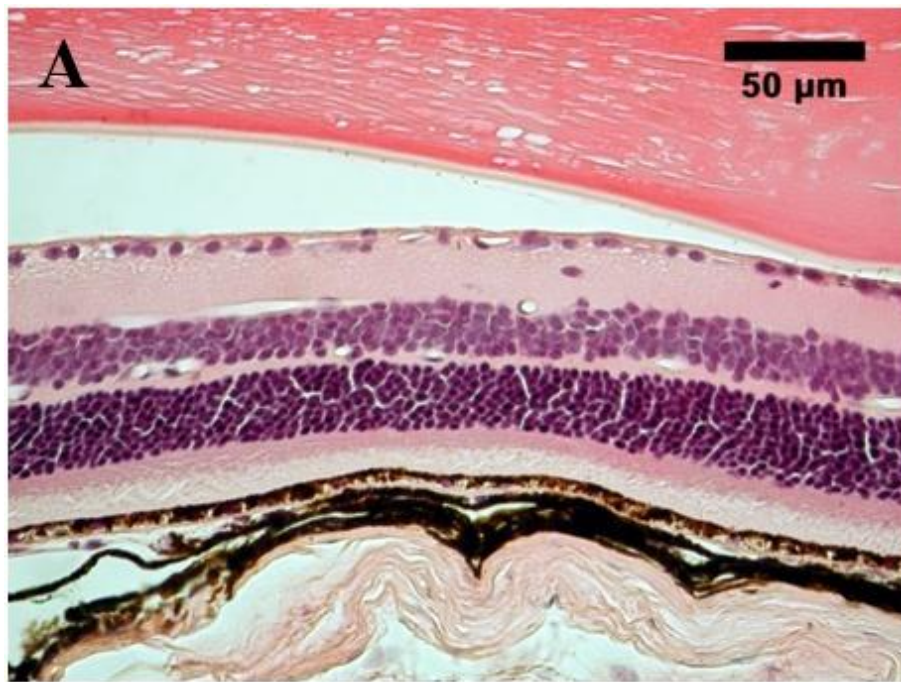
5.6 Myší model retinální a olivocerebelární degenerace

Jak bylo zmíněno výše, existuje celá řada myších kmenů s retinální degenerací typu retinitis pigmentosa a kmenů s olivocerebelární degenerací. U myší kmene C3H se vyskytují obě tato neurodegenerativní onemocnění, a to nezávisle na sobě. Existují tedy vidící i slepí jedinci Lurcher s olivocerebelární degenerací a vidící a slepá zvířata typu wild bez mozečkového postižení. Tento kmen je tedy vhodný jak ke studiu krosmodální plasticity, tak ke sledování vlivu neurodegenerativního postižení na neuroplasticitu.

Olivocerebelární degenerace je způsobena výše popsanou mutací *Grid2^{lc}*. Retinální degenerace u tohoto kmene je autozomálně recesivně dědičné postižení typu *Pde6b^{rd1}*, který byl dříve také označován jako rd1 nebo rd. Tento model je velice blízký lidské formě retinitis pigmentosa (Lambiase a Aloe, 1996; Strettoi a spol., 2002). Degenerativní proces začíná kolem 8. postnatálního dne a jeho podstatou je mutace genu *Pde6b* kódujícího β -podjednotku fosfodiesterázy specifické pro tyčinky (Pittler and Baehr, 1991). Absence funkční fosfodiesterázy u homozygotních *Pde6b^{rd1}/Pde6b^{rd1}* myší vede ke konstitutivní elevaci intracelulárního cGMP v tyčinkách, což narušuje schopnost změn membránového potenciálu při dopadu světla na sítnici. Primární funkční deficit ve fototransdukci je následován úbytkem nejprve tyčinek, posléze i čípků. Do konce 4. týdne života odumírají prakticky všechny fotoreceptory (Carter-Dawson a spol., 1978; Jimenez a spol., 1996). Výsledný stav, tedy kompletní chybění fotoreceptorů a tedy úplná slepota negativně ovlivňuje zrakovou orientaci zvířat (Voller a spol., 2005).

Zajímavé je, že je zachována schopnost suprese sekrece melatoninu jako odpověď na světelnou stimulaci, i když citlivost na světlo je u mutantů nižší, než u nepostižených myší. Tento jev je způsoben existencí tzv. non-rod receptorů v sítnici, které jsou schopné tuto reakci zprostředkovat. Nižší citlivost reakce na světlo je vysvětlována tím, že v supresi sekrece melatoninu hrají významnou roli tyčinky (Goto a Ebihara, 1990, Foster a spol., 1991).

Při provádění behaviorálních pokusů na našem pracovišti, zaměřených na výzkum olivocerebelární degenerace, jsou slepé myši vyřazovány ze souboru, aby jejich zrakový deficit nezkresloval výsledky. Nicméně když jsme porovnali parametry chůze a chování v otevřeném poli u vidících a slepých myší, nepozorovali jsme žádné rozdíly, a to ani u myší typu wild s intaktním mozečkem, ani u mutantních myší typu Lurcher (Voller a spol., 2008).



Obr. 3: Mikrofotografie sítnice myši kmene C3H A - intaktní sítnice; B – sítnice postižená retinální degenerací ($Pde6b^{rd1}/Pde6b^{rd1}$). Chybí zevní nukleární vrstva. Hematoxylin-Eosin. Převzato z: Voller, 2005.

6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 Pokusná zvířata

Pro pokusy byly použity myši kmene C3H obou pohlaví z konvenčního chovu Ústavu patologické fyziologie LF UK v Plzni. Pokusná zvířata byla získávána křížením samice typu wild (+/+) a samce typu Lurcher (+/Lc). Bylo tak získáno přibližně 50 % mláďat typu Lurcher a 50 % mláďat typu wild. Neživotaschopní homozygoti (Lc/Lc) se nerodili. U zvířat obou typů se vyskytuje i mutace *Pde6b^{rd1}*, výsledkem byly tedy 4 skupiny zvířat: vidící myši typu Lurcher, slepé myši typu Lurcher, vidící myši typu wild a slepé myši typu wild. Potrava a voda byly myším dostupné *ad libitum*. Teplota v chovném zařízení byla 22-24 °C a vlhkost vzduchu 60-80 %. Cykly světlo a tmy se střídaly pravidelně po 12 hodinách (6-18/18-6). Pokusy byly prováděny během světelné periody (v době od 7. do 15. hodiny). Myši byly umístěny ve standardizovaných plastových chovných klecích o rozměrech 18x25 cm a výšce 14 cm s drátěnou mřížkou místo víka. Mláďata byla odstavena od matky ve věku 27-29 dní.

6.2 Design studie

Abychom byli schopni studovat roli vousů v kompenzaci zrakového deficitu a odlišit jejich účast v tomto procesu od dalších mechanismů, které se na kompenzaci mohou podílet, sledovali jsme vliv jak chronické, tak i akutní taktilní deprivace. U myši typu wild s nepostíženým cerebellem (WT) i u zvířat typu Lurcher (Lc) byly vytvořeny následující skupiny:

- 1 - intaktní zrak / zachované vousy (Rd- Wh);
- 2 - intaktní zrak / dlouhodobá taktilní deprivace, (Rd- Wh/Lt);
- 3 - intaktní zrak / akutní taktilní deprivace (Rd- Wh/Ac);
- 4 - retinální degenerace / zachované vousy (Rd+ Wh),
- 5 - retinální degenerace / dlouhodobá taktilní deprivace (Rd+ Wh/Lt);
- 6 – retinální degenerace / akutní taktilní deprivace (Rd+ Wh/Ac).

Celkem tedy vzniklo 12 skupin zvířat. Značení skupin je převzato z již publikované části experimentů se zvířaty bez mozečkového postižení (Voller a spol., 2014). Protože naše předchozí experimenty neodhalily rozdíly ve výsledcích mezi samci a samicemi, byly ve skupinách použity myši obojího pohlaví v rovnoměrném zastoupení.

| | | | | | | |
|----|------------|----------------|----------------|------------|----------------|----------------|
| WT | Rd – Wh | Rd – Wh–/LT | Rd – Wh–/Ac | Rd + Wh | Rd + Wh–/LT | Rd + Wh–/Ac |
| Lc | Rd – Wh | Rd – Wh–/LT | Rd – Wh–/Ac | Rd + Wh | Rd + Wh–/LT | Rd + Wh–/Ac |

Tab.5: Experimentální skupiny: WT: typ wild s intaktním cerebelem, Lc: mutantni Lurcher. Rd- Wh: intaktní zrak / zachované vousy, Rd- Wh/Lt: intaktní zrak / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd- Wh/Ac: intaktní zrak / akutní taktilní deprivace, Rd+ Wh: retinální degenerace / zachované vousy, Rd+ Wh/Lt: retinální degenerace / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd+ Wh/Ac: – retinální degenerace / akutní taktilní deprivace.

U modelu dlouhodobé taktilní deprivace byly vousy stříhány od 10. postnatálního dne, kdy začínají být makroskopicky jasně patrné a dále byly pravidelně stříhány každý týden až do začátku experimentů. U modelu akutní taktilní deprivace byly vousy ustřiženy den před zahájením pokusů.

Ve věku 3 měsíců byly zahájeny experimenty v následujícím pořadí: 1. den testování motorických schopností a spontánní motorická aktivita v otevřeném poli. Následoval den odpočinku. 3. den byly vyšetřovány parametry chůze a následně excitabilita CNS. Ihned po dokončení posledního testu byla zvířata usmrcena předávkováním Thiopentalem a byly jim vyjmuty oči pro histologické vyšetření sítnice.

V pokusu bylo použito celkem 153 myší ve věku kolem 3 měsíců (průměrný věk 90±4 dny), kdy je již u myší typu Lurcher dokončen proces olivocerebelární degenerace. Počet zvířat v experimentálních skupinách byl 11-15. Pokusy byly prováděny se souhlasem Odborné komise pro práci s pokusnými zvířaty LF UK v Plzni a v souladu s etickými a právními normami.

6.3 Testy motorických funkcí

Motorické funkce jsme testovali pomocí dvou standardních metod, rotarod testu a beam-walking testu.

6.3.1 Rotarod test

Rotarod test slouží zejména k vyšetřování motorické koordinace a motorického učení. Mimoto lze tento test využít například pro hodnocení intoxikací, sedace, a vytrvalosti zvířat. Při vyšetření je zvíře umístěno na vrchol rotujícího válce a jeho úkolem je se udržet na válci a nespadnout, jde tedy o nucenou motorickou aktivitu (McIlwain a spol., 2001, Pritchett a Mulder, 2003, Shiotsuki a spol, 2010).

Použili jsme válec o průměru 4 cm. Válec byl rozdělen pomocí plastových kruhů o průměru 22 cm na segmenty o délce 6,5 cm. Kruhy vymezovaly prostor pro jednotlivé myši a zároveň bránily pádu myši do strany. Rychlost rotace byla nastavena na 4 otáčky za minutu. Myši byly umístěny na válec hlavou proti směru rotace válce. Měřili jsme čas, po který jsou myši schopny udržet se na rotarodu, tzv. latence pádu (fall latence). Horní časový limit byl 120 sekund. Jestli byl tento čas dosažen, byl test ukončen. Jestliže myš spadla dříve, bylo počítadlo času automaticky zastaveno. Myši podstoupily 4 cykly testování, pro každé zvíře byl spočítán průměrný čas. Mezi jednotlivými testy byl pětiminutový interval na odpočinek, který zvířata strávila ve své kleci.



Obr. 4: Myši na aparátu rotarod testu.

6.3.2 Beam walking test

Beam walking test je určen k vyšetřování jemné koordinace pohybů a udržování rovnováhy zvířat. Tento test hodnotí schopnost zvířat udržet se na tenké kladině a přejít přes

ni (Lalonde a spol., 1996; Luong a spol., 2001). Beam walking test doplňuje při vyšetření motoriky rotarod test, v některých případech má však vyšší sensitivitu při detekci poruch koordinace pohybů (Stanley a spol., 2005). Na rozdíl od rotarod testu zde chybí prvek vnucené motorické aktivity.

Použili jsme dřevěnou kladinu kruhového průřezu o průměru 8 cm a délce 100 cm. Zařízení bylo ve výšce 50 cm nad stolem, který byl pokrytý vrstvou buničiny, aby bylo zabráněno poranění myši při pádu. Myš byla položena doprostřed délky kladiny. Hodnotili jsme latenci pádu. Jestliže se myš udržela na kladině 120 sekund, byl pokus ukončen. Myši podstoupily 4 cykly testování, pro každé zvíře byl spočítán průměrný čas. Mezi jednotlivými testy byl odpočinkový interval 5 minut.

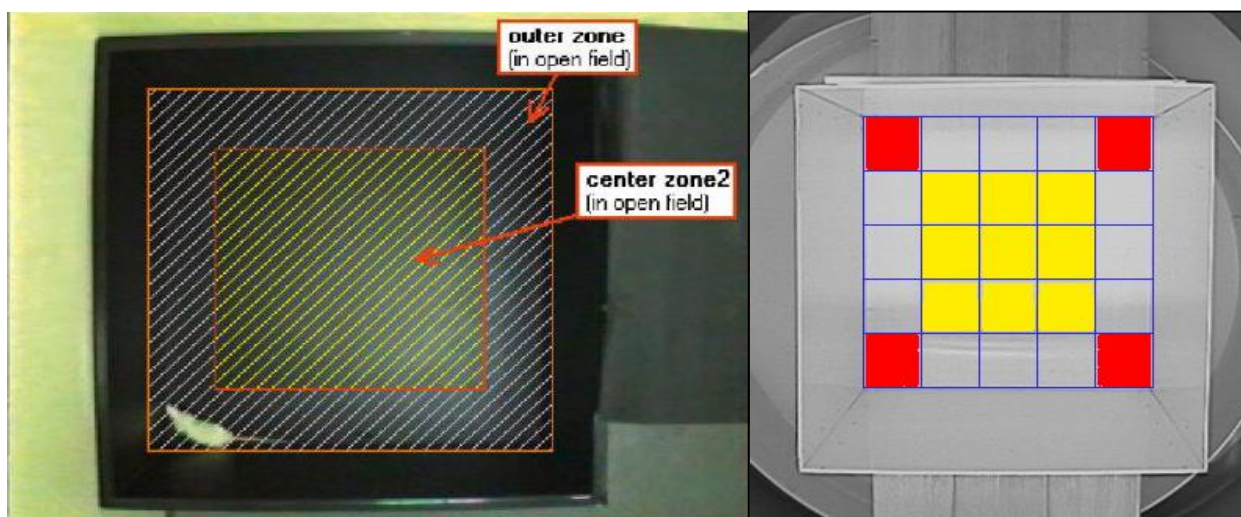


Obr. 5: Myš na kladině Beam walking testu.

6.4 Testování spontánní motorické aktivity

Spontánní motorickou aktivitu jsme vyšetřovali metodou otevřeného pole (open field test). Tato metoda byla původně navržena pro testování emocionality u potkanů (Hall, 1932, 1934). V současnosti je standardně používána u potkanů a myši pro hodnocení lokomoční aktivity, explorační prostředí a slouží jako základní test pro hodnocení chování spuvisejícího s anxiétou. Opakované expozice slouží ke sledování habituace na známé prostředí (Christmas a spol., 1970; Prut a Belzung, 2003). Použili jsme čtvercovou arénu o délce strany 40 cm. Výška stěn bylo rovněž 40 cm. Podlážka arény i stěny byly světle šedě zbarveny, místnost byla osvětlena tlumeným světlem.

Myš byla vložena do středu arény a ponechána volně se pohybovat po dobu 5 minut. Pro registraci pohybu myši byl použit automatický stopovací software EthoVision 3.1 a EthoVision XT (Noldus Information Technology bv, Nizozemsko). V programu byla plocha arény rozdělena na centrální zónu a okrajovou část při stěnách. Poměr ploch periferní a centrální zóny byl 16:9. Sledovali jsme délku trajektorie a hodnotili relativní čas, který zvířata strávila v centrální zóně arény.



Obr. 6: Uspořádání arény otevřeného pole.

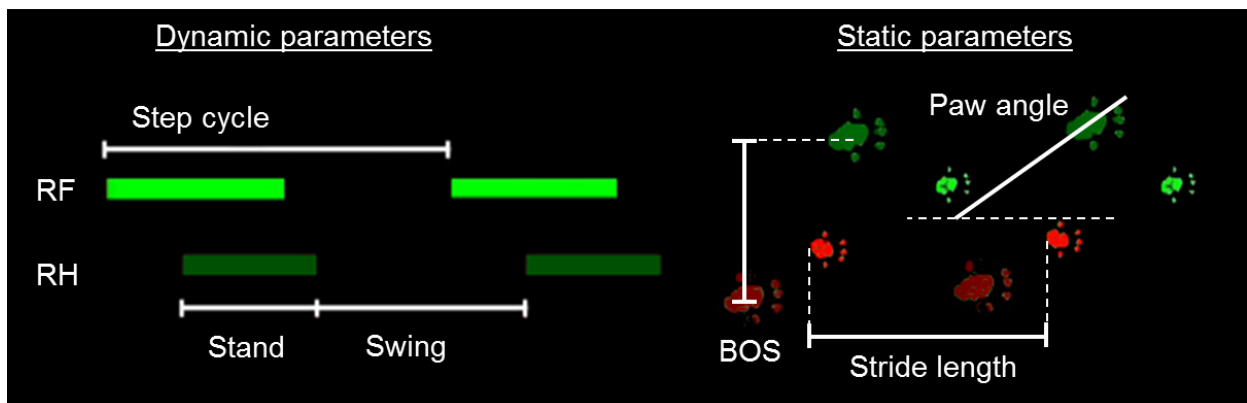
6.5 Testování parametrů chůze

Parametry chůze jsme testovali pomocí zařízení CatWalk (Noldus Information Technology bv, Nizozemsko), které je využíváno pro hodnocení chůze a rovnováhy při zkoumání ataxie (Cendelín a spol., 2010), cévních mozkových příhod (Encarnacion a spol., 2011), míšních lézí a lézí periferních nervů (Koopmans a spol., 2006; Sheu a spol., 2012), či kloubních patologií (Hoffmann a spol., 2010). Jde o automatický nahrávací systém, jehož výhoda spočívá v tom, že zvířata se pohybují volně, na rozdíl od podobných systémů na bázi šlapacího kola (treadmill), kde se jedná o nucený pohyb. Zvířata volně přecházejí po skleněné desce koridoru vyhrazeného kolmými stěnami. Nahrávání záznamů probíhá v temné místnosti. Do skleněné desky je ze strany přiváděno světlo, které díky indexu lomu zůstává uvnitř desky. Při došlapu se díky změně indexu lomu světla ploska končetiny zobrazí jako světlý otisk, který je zespodu snímán digitální kamerou. Software následně umožňuje kvantitativní analýzu jak statických parametrů, tzn. těch, které jsou na čase nezávislé, tak

parametrů dynamických, u nichž je časový aspekt důležitý. Podrobný popis zařízení a jednotlivých parametrů popsal Hammers (Hammers a spol., 2006).

Zvířata byla vložena do koridoru délky 85 cm a šířky 8,5 cm, kde se mohla volně pohybovat po celé délce koridoru. Od každé myši bylo získáno 5 záznamů, při nichž zvíře překonalo koridor přímým směrem bez zatačení a bez zastavení. Hodnoty z jednotlivých záznamů pro každé zvíře byly zprůměrovány. Hodnotili jsme následující parametry (pro snazší a přehlednější zpracování výsledků a grafů ponecháváme názvy parametrů v angličtině s náležitým českým vysvětlením v závorkách): walking speed (rychlost chůze v mm/s), regularity index (% pravidelných vzorců kroků), paw angle (úhel vytočení plošky končetiny od dlouhé osy koridoru v úhlových stupních), stride length (délka kroku v mm), stand (doba, po kterou je ploška v kontaktu s podložkou v s), swing (doba překmitu končetiny mezi jednotlivými došlápnutími na podložku v s), swing speed (rychlost překmitnutí končetiny mezi jednotlivými došlapy v m/s), base of support – BOS (vzdálenost mezi párem končetin v téže pletenci v mm), support (kombinace končetin, které jsou současně v kontaktu s podložkou v % doby chůze).

U parametrů paw angle, stride length, stand, swing a swing speed jsme nebrali v potaz lateralizaci parametrů, hodnoty z pravých a levých končetin byly zprůměrovány, takže byly hodnoceny pouze pro přední a zadní končetiny (Cendelín a spol., 2010).



Obr. 7: Schéma statických a dynamických parametrů analýzy chůze.

| Parametr | Jednotka | Popis |
|------------------|----------|--|
| Walking speed | mm/s | Rychlost chůze |
| Regularity index | % | Pravidelnost vzorce chůze |
| Paw angle | ° | Úhel vytočení nohy od směru chůze |
| Stride length | mm | Délka kroku |
| Swing | s | Doba překmitu končetiny mezi jednotlivými došlapy |
| Swing speed | m/s | Rychlost překmitu končetiny |
| Base of support | mm | Vzdálenost mezi končetinami v témže pletenci |
| Support | % | Kombinace končetin jsoucích ve stejném okamžiku v kontaktu s podložkou |

Tab. 6: Přehled sledovaných parametrů chůze.



Obr. 8: Zařízení CatWalk system.

6.6 Testování excitability CNS

Excitabilitu CNS jsme testovali pomocí metody audiogenní epilepsie. Tato metoda je u potkanů a myši běžně používaným experimentálním přístupem zejména v epileptologii (Löscher, 1999). Audiogenní záchvaty jsou reflexní záchvaty provokované hlasitým zvukem. U hlodavců může být náchylnost k nim indukována tzv. akustickým primingem, což je vystavování zvířat silným zvukovým podnětům během časných vývojových fází života, některé kmeny myši a potkanů jsou vrozeně citlivé a priming nepotřebují (Yagi a spol., 2005).

K hodnocení citlivosti CNS na zvukové podněty jsme použili protokol, který byl vypracován na Ústavu patologické fyziologie LF UK v Plzni (Cendelín a Vožeh, 1998, 1999). Použili jsme plastový box o rozměrech 580x360x190 mm s průhledným víkem. V jednom rohu byl umístěn elektrický zvonek, který byl zdrojem zvuku o hladině intenzity 90 dB. Pokusné zvíře jsme umístili do středu krabice a zapnuli zvonek. Maximální doba trvání zvukového stimulu byla 60 vteřin. Jestliže se však u myši došlo k výskytu křečí, byla stimulace ihned ukončena.

Reakci zvířat na zvukový podnět jsme hodnotili na pětistupňové škále:

- 1 - žádná reakce nebo pouze orientačně-pátrací reakce
- 2 - krátký běh nebo přerušované pobíhání
- 3 - prudký běh, výskoky
- 4 - výskyt tonicko-klonických křečí
- 5 - křeče končící smrtí pokusného zvířete

6.7 Hodnocení přítomnosti retinální degenerace

Přítomnost či absence retinální degenerace byla prokazována post mortem histologickým vyšetřením sítnic. Ihned po ukončení testování excitability CNS byla zvířata usmrcena předávkováním Thiopentalem. Oči byly vyjmuty a na několik dní byly vloženy do do 4% paraformaldehydu (pH 7,4) k postfixaci. Následně byly vloženy přes noc do 30% roztoku sacharózy za účelem kryoprotekce a zmrazeny. Na kryostatu byly nakrájeny řezy o tloušťce 16 μm a byly obarveny hematoxylinem-eosinem.

6.8 Statistická analýza

U všech experimentů se zvířaty typu wild i Lurcher jsme jako základní provedli porovnání výsledků vidících a slepých myší se zachovanými vousy, které se v chovu přirozeně vyskytují a slouží jako kontrolní zvířata pro chronickou a akutní vibrisotomii. Dále jsme v rámci skupin podle absence, či přítomnosti retinální degenerace, tedy u vidících a slepých zvířat, porovnávali výsledky myší se zachovanými vousy oproti výsledkům jedinců vystavených buď chronické, nebo akutní taktilní deprivaci. Protože získaná data podle Kolmogorova-Smirnovova testu nevykazovala normální distribuci, použili jsme pro všechny parametry a experimentální skupiny neparametrický Mann-Whitney test s následnou Bonferroniho korekcí. Jako statisticky významné jsme považovali výsledky, kde $p < 0,05$. Výsledky v grafech jsou vyjádřeny jako průměr \pm SEM. Pro statistickou analýzu byl použit program GraphPad InStat 3.06 (San Diego, CA, USA).

7. VÝSLEDKY

Cílem této práce bylo posouzení role vousů v kompenzaci zrakového deficitu způsobeného retinální degenerací u myši typu wild (WT) kmene C3H pomocí modelu dlouhodobé taktilní deprivace a odlišit tento případný kompenzační mechanismus od dalších mechanismů, které se na kompenzaci slepoty mohou podílet, u modelu akutní taktilní deprivace. Dalším úkolem bylo zhodnotit, zda jsou schopnosti kompenzace zrakového deficitu ovlivněny koexistujícím neurodegenerativním postižením u myši typu Lurcher (Lc).

Ve výsledcích tedy budou nejprve prezentovány výsledky experimentů provedených se zvířaty typu wild s nepostiženým mozečkem, a následovat budou výsledky myši Lurcher s olivocerebelární degenerací.

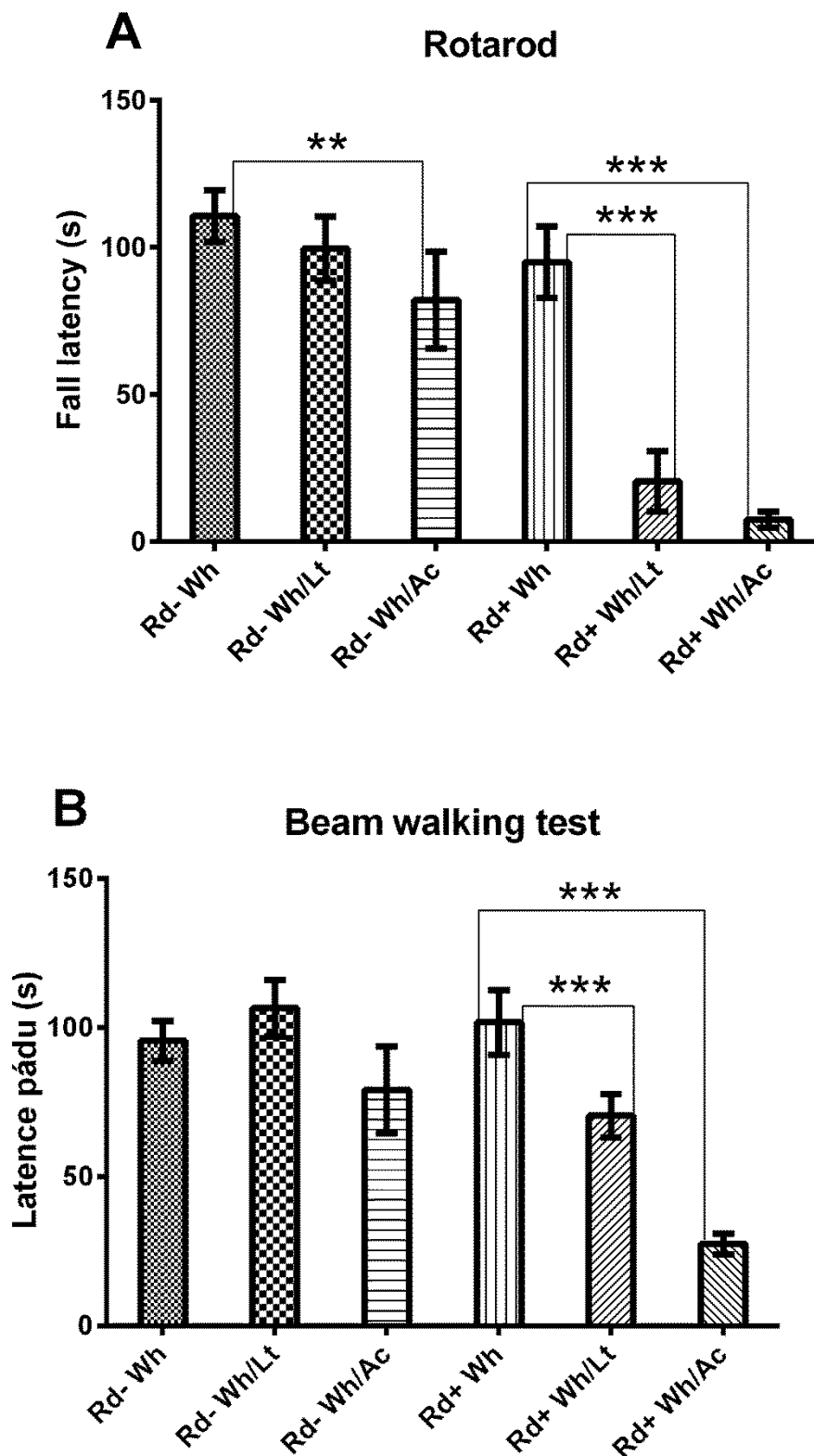
Ani u myši typu wild, ani u mutantů Lurcher nebyly v žádném z testů zjištěny rozdíly mezi vidícími a slepými zvířaty se zachovanými vousy. Rovněž jsme nepozorovali rozdíly mezi výsledky samců a samic.

Protože terminologie parametrů analýzy chůze je uváděna anglicky, rozhodli jsme se u grafů nechat anglické popisky tak, jak byly publikovány, a nemíchat češtinu s angličtinou dohromady.

7.1 Role vousů v kompenzaci zrakového deficitu u myši typu wild (WT) s intaktním mozečkem

7.1.1 Testy motorických funkcí

V rotarod testu byl u vidících myši pozorován vliv pouze akutní vibrisotomie, kdy měla zvířata kratší latenci pádu než kontrolní jedinci se zachovanými vousy ($p < 0.01$). U slepých zvířat byly latence pádu kratší v obou případech stříhání vousů – u chronické i akutní taktilní deprivace ($p < 0.001$). V beam walking testu nemělo u vidících myši jak dlouhodobé, tak ani akutní odstranění vousů vliv na latence pádu. U slepých zvířat jsme pozorovali kratší latence u akutní i chronické ($p < 0.001$) vibrisotomie (obr. 9A a B).

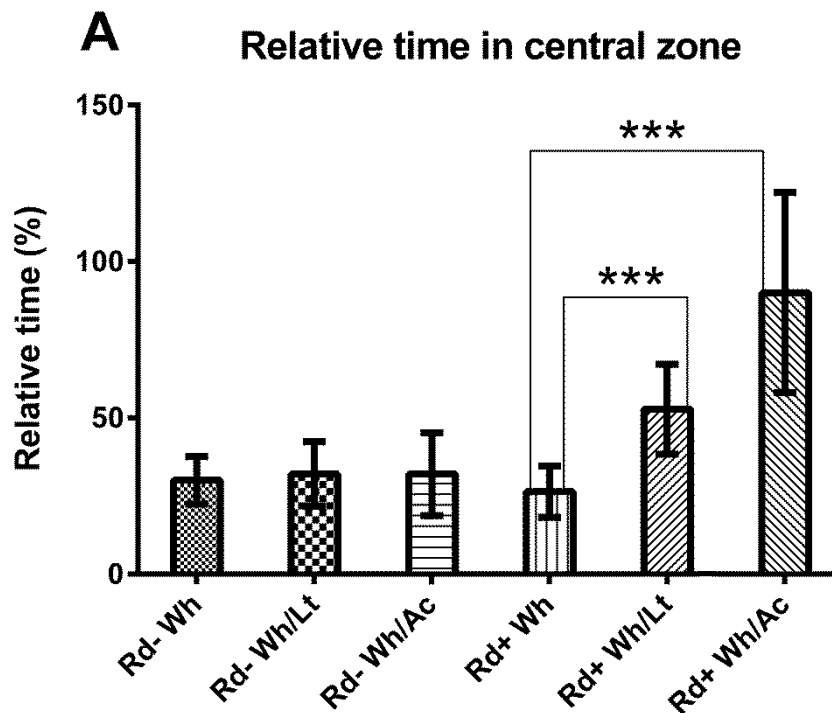


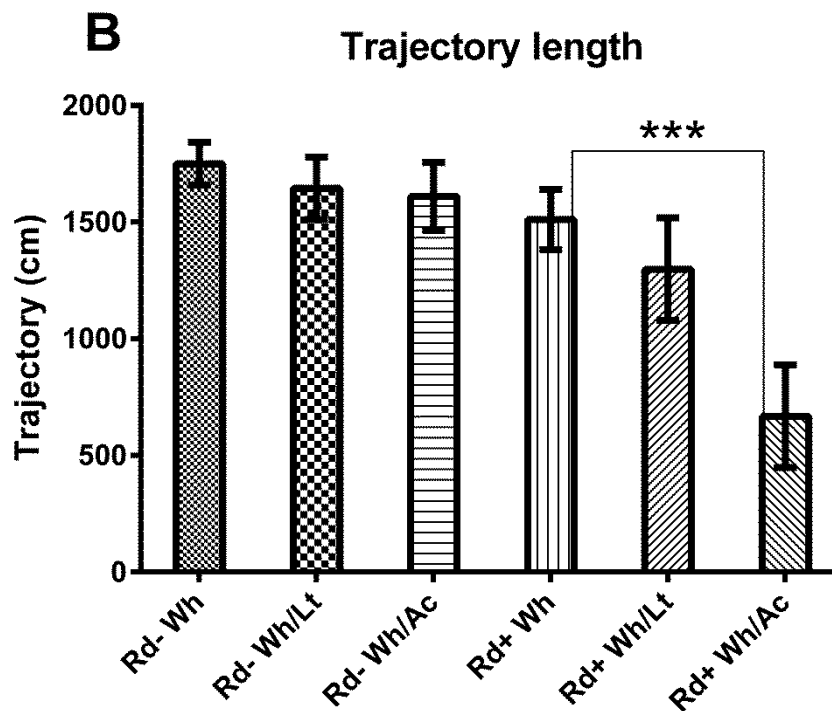
Obr. 9: Motorické funkce myši typu wild (WT) A – rotarod test, latence pádu (s): Akutní odstranění vousů (Rd-Wh/Ac) vedlo ke zkrácení latence pádu u Rd- myši (obr. 9A vlevo), což nebylo pozorováno u myši s pravidelně stříhanými vousy. U myši Rd+ dlouhodobá (Rd+ Wh/Lt) i akutní vibrisotomie (Rd-Wh/Ac) způsobila zkrácení latence pádu (obr. 9A vpravo);

B – beam walking test, latence pádu (s): Mezi skupinami zvířat Rd- nebyly pozorovány žádné rozdíly (obr. 9B vlevo). U Rd+ myši vedlo dlouhodobé (Rd+ Wh/Lt) i akutní stříhání (Rd- Wh/Ac) vousů ke zkrácení latence pádu (obr. 9B vpravo). ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Data jsou vyjádřena jako průměr \pm SEM. Legenda: Rd- Wh: intaktní zrak / zachované vousy, Rd- Wh/Lt: intaktní zrak / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd- Wh/Ac: intaktní zrak / akutní taktilní deprivace, Rd+ Wh: retinální degenerace / zachované vousy, Rd+ Wh/Lt: retinální degenerace / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd+ Wh/Ac: – retinální degenerace / akutní taktilní deprivace.

7.1.2 Spontánní motorická aktivita

V otevřeném poli jsme u myši s intaktním mozečkem nepozorovali rozdíly mezi skupinami vidících zvířat. U slepých myši strávila zvířata s chronickou i akutní taktilní deprivací delší dobu v centrální zóně arény ($p < 0.001$). Myši s akutní vibrisotomií navíc ještě měly kratší ujitou vzdálenost ($p < 0.001$) než kontrolní slepé myši se zachovanými vousy (obr. 10A a B).

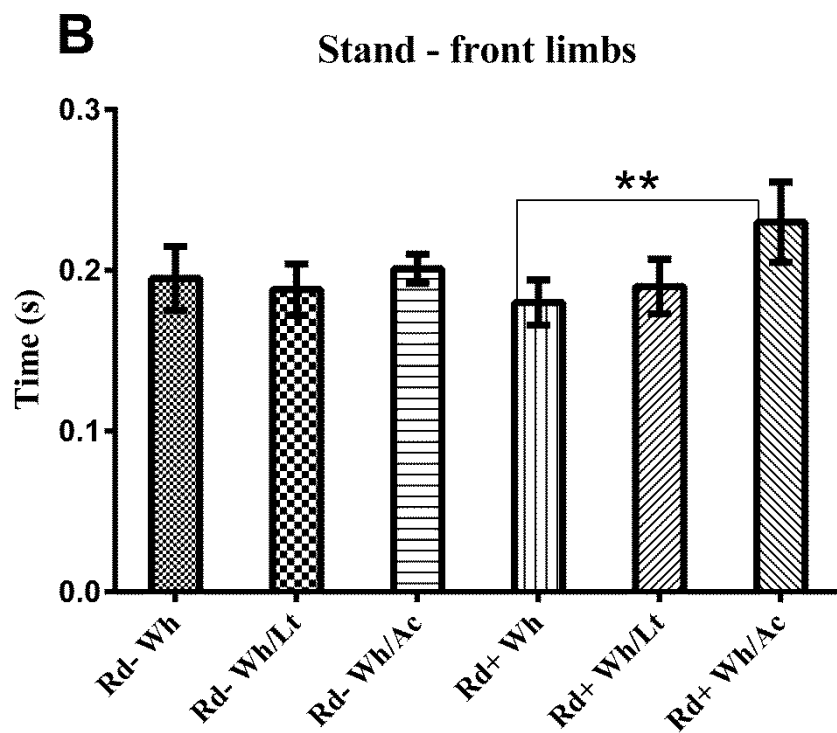
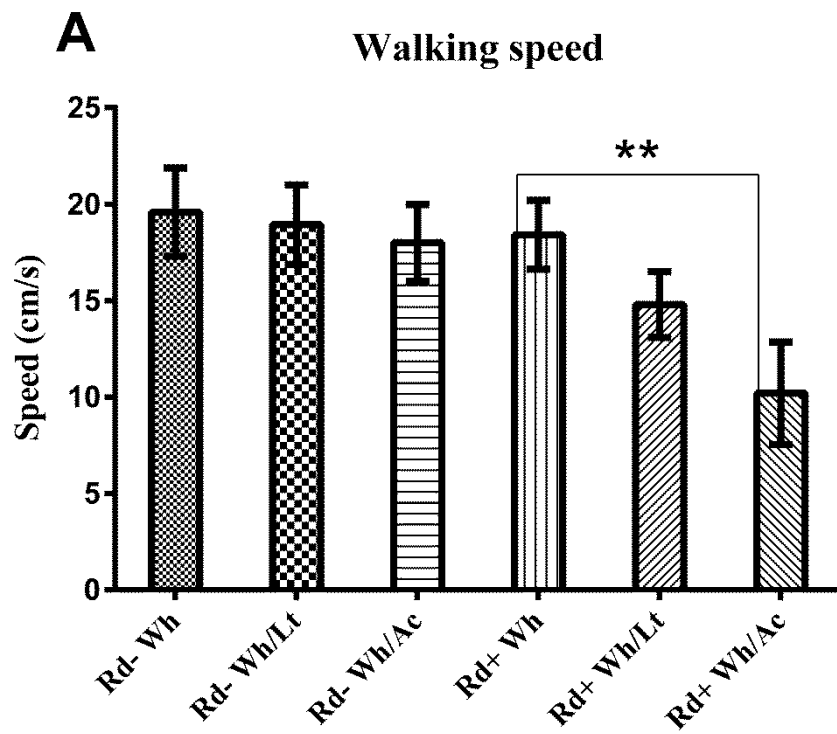


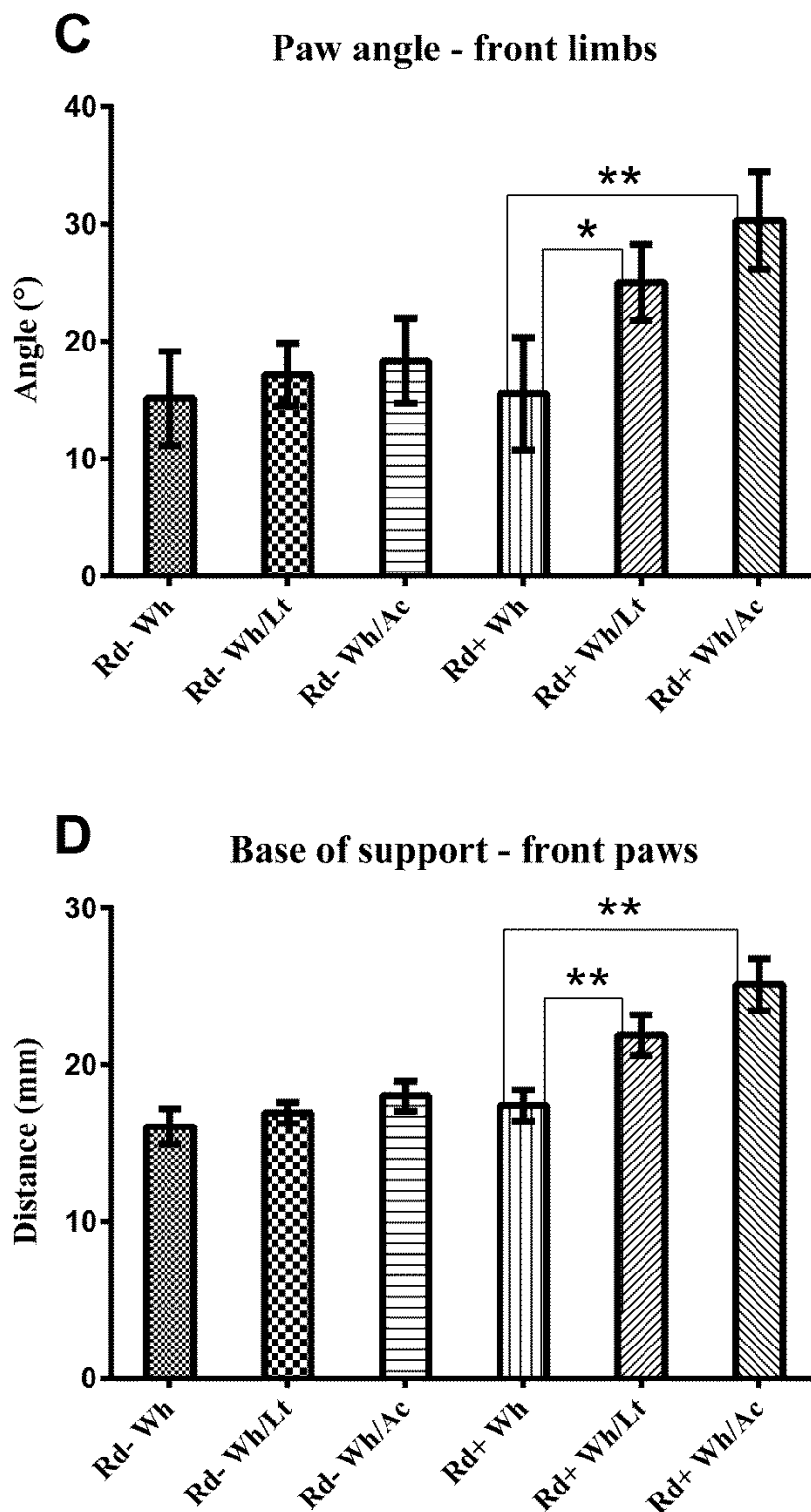


Obr. 10: Open field, myši typu wild (WT) A – relativní čas v centrální zóně (%): Mezi skupinami Rd- zvířat nebyly pozorovány žádné rozdíly (obr. 10A vlevo). Dlouhodobá (Rd+ Wh/Lt) i akutní (Rd-Wh/Ac) vibrisotomie vedla k delšímu relativnímu času ztrávenému v centrální zóně (obr. 10A vpravo); B – délka trajektorie (cm): Pouze akutní odstranění vousů u myši Rd+ (Rd+ Wh/Ac) vedlo ke zkrácení trajektorie. *** $p < 0.001$. Data jsou vyjádřena jako průměr \pm SEM. Legenda: Rd- Wh: intaktní zrak / zachované vousy, Rd- Wh/Lt: intaktní zrak / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd- Wh/Ac: intaktní zrak / akutní taktilní deprivace, Rd+ Wh: retinální degenerace / zachované vousy, Rd+ Wh/Lt: retinální degenerace / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd+ Wh/Ac: – retinální degenerace / akutní taktilní deprivace.

7.1.3 Analýza parametrů chůze

Statisticky významné rozdíly v parametrech chůze jsme zaznamenali pouze u slepých zvířat. Myši s chronickou taktilní deprivací měly větší úhel vytočení (paw angle) předních končetin ($p < 0.05$) a širší bázi (base of support), rovněž předních končetin ($p < 0.01$). Ve skupině zvířat s akutní vibrisotomií jsme pozorovali větší úhel vytočení a širší bázi předních končetin, nižší rychlost chůze a delší dobu kontaktu předních končetin (stand) s podložkou ($p < 0.01$) (obr. 11A-D).



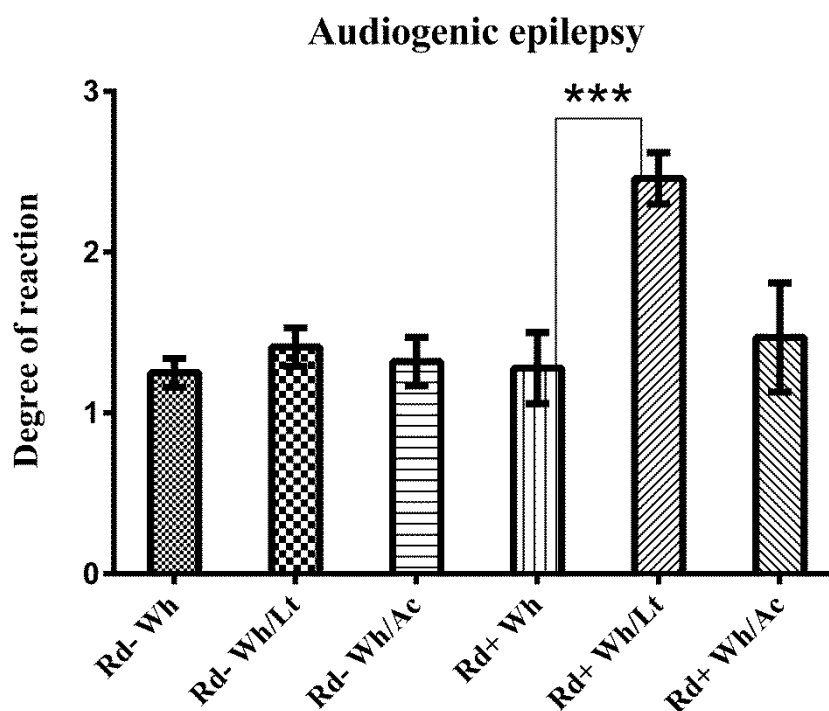


Obr 11: Analýza chůze myši typu wild (WT) A - walking speed (cm/s): Mezi skupinami zvířat Rd- nebyly pozorovány rozdíly (obr. 11A vlevo). U myši Rd+ vedla akutní vibrisotomie (Rd+ Wh/Ac) ke snížení rychlosti chůze, což bylo u zvířat s pravidelným stříháním vousů kompenzováno (obr. 11A vpravo); B – stand – přední končetiny (s): Mezi

skupinami zvířat Rd- nebyly pozorovány rozdíly (obr. 11B vlevo). U myši Rd+, vedlo akutní odstranění vousů (Rd+ Wh/Ac) ke zvýšení doby kontaktu končetiny s podložkou. (obr. 11B vpravo); C - paw angle – přední končetiny (°): Mezi skupinami zvířat Rd- nebyly pozorovány rozdíly (obr. 11C vlevo). Chronická (Rd+ Wh/Lt) i akutní (Rd-Wh/Ac) vibrisotomie u myši Rd+ způsobila zvětšení úhlu vytočení končetiny (obr. 11C vpravo); D - base of support – přední končetiny (mm): Mezi skupinami zvířat Rd- nebyly pozorovány rozdíly (obr. 11D vlevo). Chronická (Rd+ Wh/Lt) i akutní (Rd-Wh/Ac) vibrisotomie u myši Rd+ vedla k rozšíření báze (obr. 11D vpravo). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Data jsou vyjádřena jako průměr \pm SEM. Legenda: Rd- Wh: intaktní zrak / zachované vousy, Rd- Wh/Lt: intaktní zrak / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd- Wh/Ac: intaktní zrak / akutní taktilní deprivace, Rd+ Wh: retinální degenerace / zachované vousy, Rd+ Wh/Lt: retinální degenerace / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd+ Wh/Ac: – retinální degenerace / akutní taktilní deprivace.

7.1.4 Excitabilita CNS

Metoda audiogenní epilepsie u vidících zvířat s intaktním cerebelem neprokázala vliv ani chronické, ani u akutní vibrisotomie na změny citlivosti ke zvukovému podnětu. U slepých myši byla zjištěna vyšší citlivost pouze v případě chronické vibrisotomie ($p < 0,001$), akutní odstranění vousů ke změnám citlivosti nevedla (obr. 13).



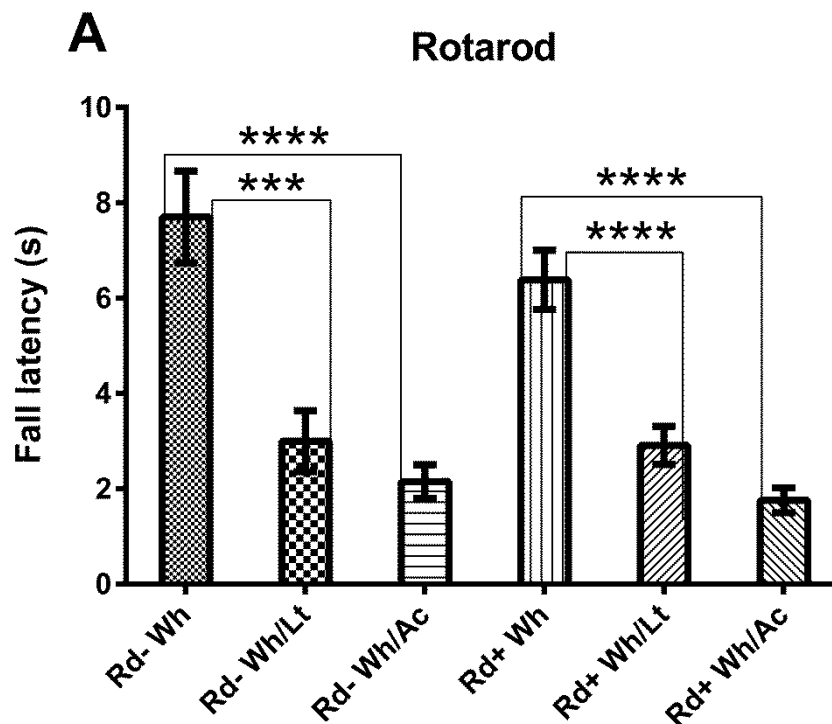
Obr.12: Audiogenní epilepsie (stupeň reakce) u myši typu wild (WT): Pouze dlouhodobé odstraňování vousů u myši Rd+ (Rd+ Wh/Lt) vedlo ke zvýšení citlivosti ke zvukovému podnětu. *** $p < 0.001$. Data jsou vyjádřena jako průměr \pm SEM. Legenda: Rd- Wh: intaktní zrak / zachované vousy, Rd- Wh/Lt: intaktní zrak / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd-

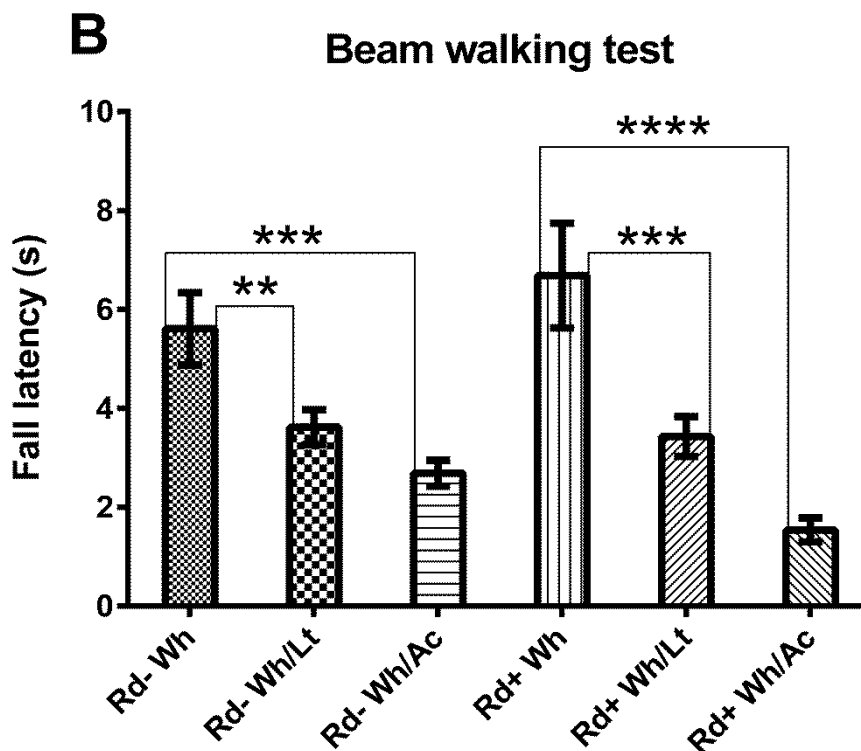
Wh/Ac: intaktní zrak / akutní taktilní deprivace, Rd+ Wh: retinální degenerace / zachované vousy, Rd+ Wh/Lt: retinální degenerace / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd+ Wh/Ac: – retinální degenerace / akutní taktilní deprivace.

7.2 Vliv olivocerebelární degenerace u myši typu Lurcher (Lc) na schopnosti kompenzace zrakového deficitu

7.2.1 Testy motorických funkcí

V rotarod testu bylo u vidících myši pozorováno zkrácení latence pádu u chronické i akutní vibrisotomie ($p < 0,001$ respektive $p < 0,0001$). Stejný efekt jsme pozorovali i slepých myši v případě chronické i akutní taktilní deprivace ($p < 0,0001$). V beam walking testu vedla chronická i akutní deprivace ke zkrácení latence pádu jak u vidících myši ($p < 0,01$ respektive $p < 0,001$), tak i u zvířat s retinální degenerací ($p < 0,001$ respektive $p < 0,0001$), (obr. 13A a B).

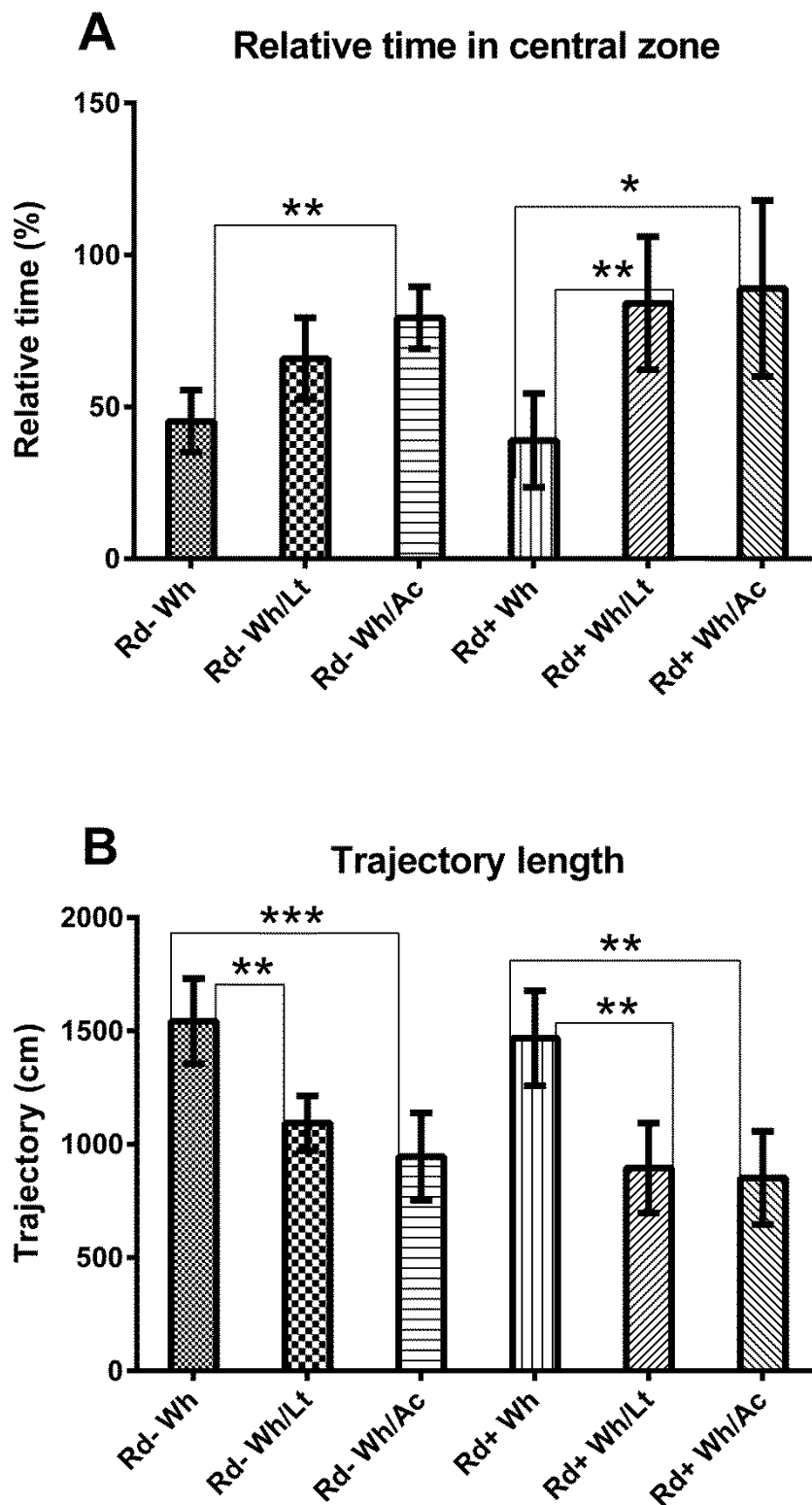




Obr. 13: Motorické funkce myši typu Lurcher (Lc) A – rotarod test, latence pádu (s): Pravidelné střihání i akutní odstranění vousů vedlo ke zkrácení latence pádu u Rd- i Rd+ zvířat; B – beam walking test, latence pádu (s): U zvířat Rd- i Rd+ vedlo pravidelné střihání i akutní odstranění vousů ke zkrácení latence pádu. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. Data jsou vyjádřena jako průměr \pm SEM. Legenda: Rd- Wh: intaktní zrak / zachované vousy, Rd- Wh/Lt: intaktní zrak / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd- Wh/Ac: intaktní zrak / akutní taktilní deprivace, Rd+ Wh: retinální degenerace / zachované vousy, Rd+ Wh/Lt: retinální degenerace / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd+ Wh/Ac: – retinální degenerace / akutní taktilní deprivace.

7.2.2 Spontánní motorická aktivita

V otevřeném poli u vidících myší Lurcher vedlo dlouhodobé střihání vousů ke zkrácení trajektorie ve srovnání s jedinci se zachovanými vousy ($p < 0.01$). Akutní taktilní deprivace se u vidících myší projevila zkrácením trajektorie ($p < 0.001$) a delší strávenou relativní dobou v centrální zóně arény ($p < 0.01$). U slepých myší vedla chronická i akutní vibrisotomie ke zkrácení trajektorie ($p < 0.01$) a delší relativní době strávené v centrální zóně ($p < 0.01$ respektive $p < 0.05$), (obr. 14A a B).

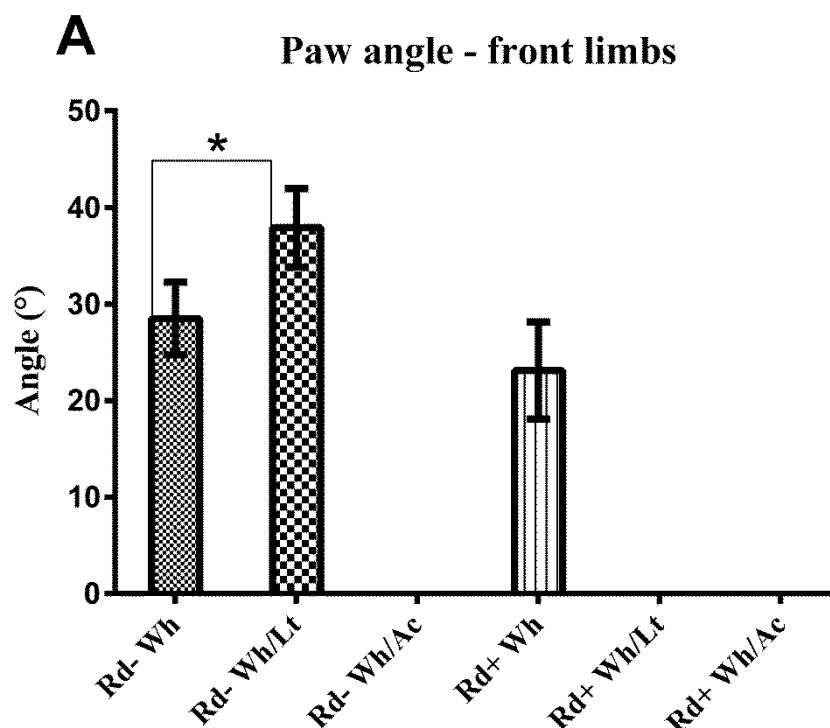


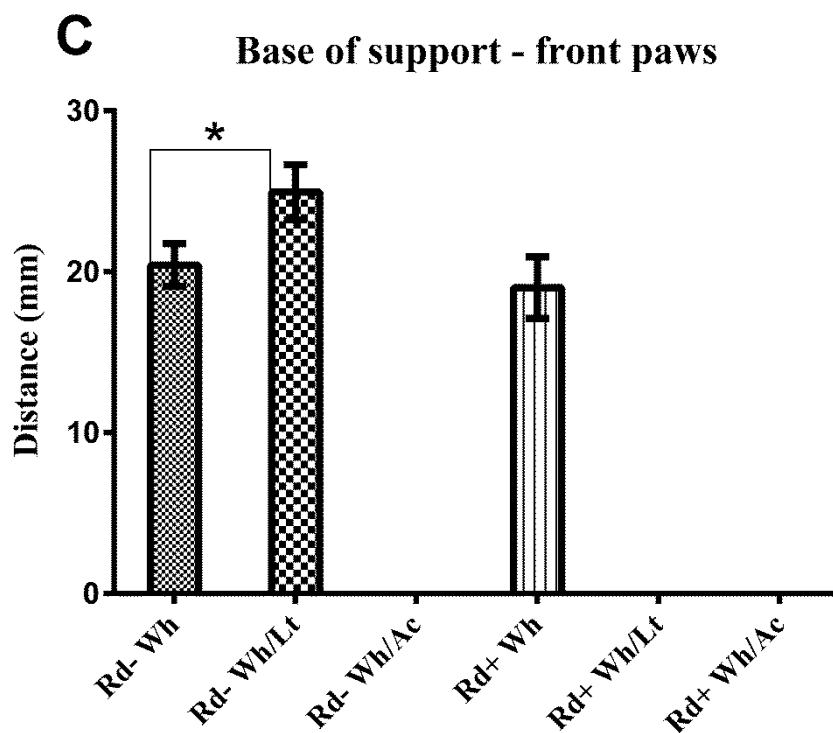
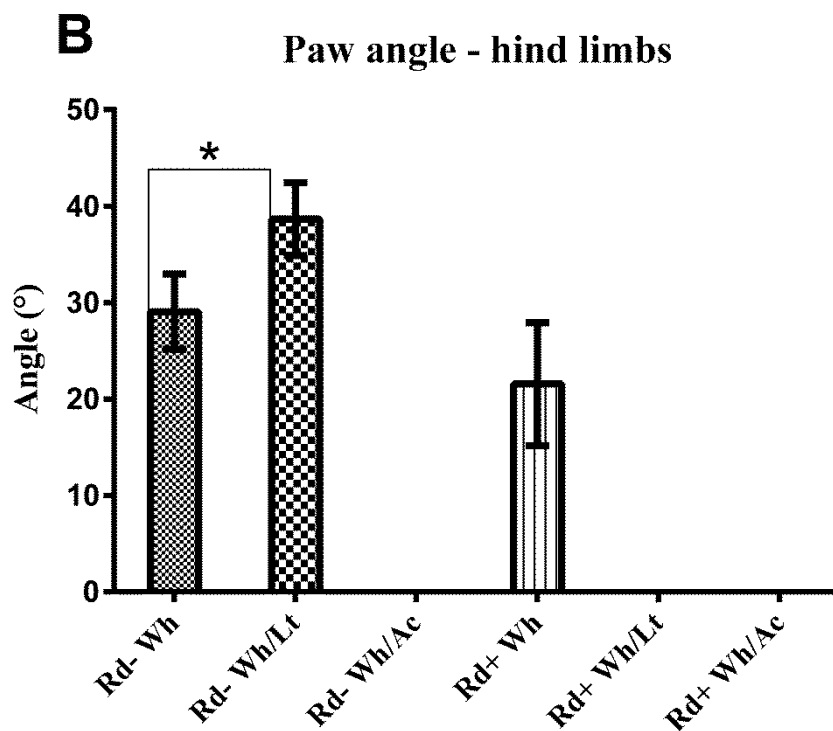
Obr. 14: Open field, myši typu Lurcher (Lc) A – relativní čas v centrální zóně (%): U Rd-zvířat vedla akutní vibrisotomie (Rd- Wh/Ac) k delšímu relativnímu času v centrální zóně, u dlouhodobého střihání vousů (Rd- Wh/Lt) se efekt neprojevil (obr. 14A vlevo). Dlouhodobá (Rd+ Wh/Lt) i akutní (Rd-Wh/Ac) vibrisotomie vedla k delšímu relativnímu času ztrávenému v centrální zóně (obr. 14 vpravo); B – délka trajektorie (cm): Opakované odstraňování vousů i

akutní vibrisotomie u myši Rd- i Rd+ vedlo ke zkrácení trajektorie. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Data jsou vyjádřena jako průměr \pm SEM. Legenda: Rd- Wh: intaktní zrak / zachované vousy, Rd- Wh/Lt: intaktní zrak / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd- Wh/Ac: intaktní zrak / akutní taktilní deprivace, Rd+ Wh: retinální degenerace / zachované vousy, Rd+ Wh/Lt: retinální degenerace / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd+ Wh/Ac: – retinální degenerace / akutní taktilní deprivace.

7.2.3 Analýza parametrů chůze

Analýza parametrů chůze byla možná u vidících a slepých myší se zachovanými vousy, u zvířat se stříhanými vousy bylo možné chůzi analyzovat jen u skupiny vidících myší s pravidelně stříhanými vousy. U ostatních skupin, tedy vidících myší s akutní vibrisotomií a slepých myší s opakovanou i akutní vibrisotomií nebylo možné parametry chůze analyzovat, protože se nepodařilo získat dostatečné množství zpracovatelných záznamů, tedy takových, kde myš překoná koridor zařízení CatWalk přímým směrem bez zatáčení a bez zastavení. Vidící myši s opakovanou vibrisotomií měly oproti vidícím zvířatům se zachovanými vousy větší úhel vytočení předních ($p < 0.05$) i zadních končetin ($p < 0.05$) a širší bázi předních končetin ($p < 0.05$), (obr. 15A-C).



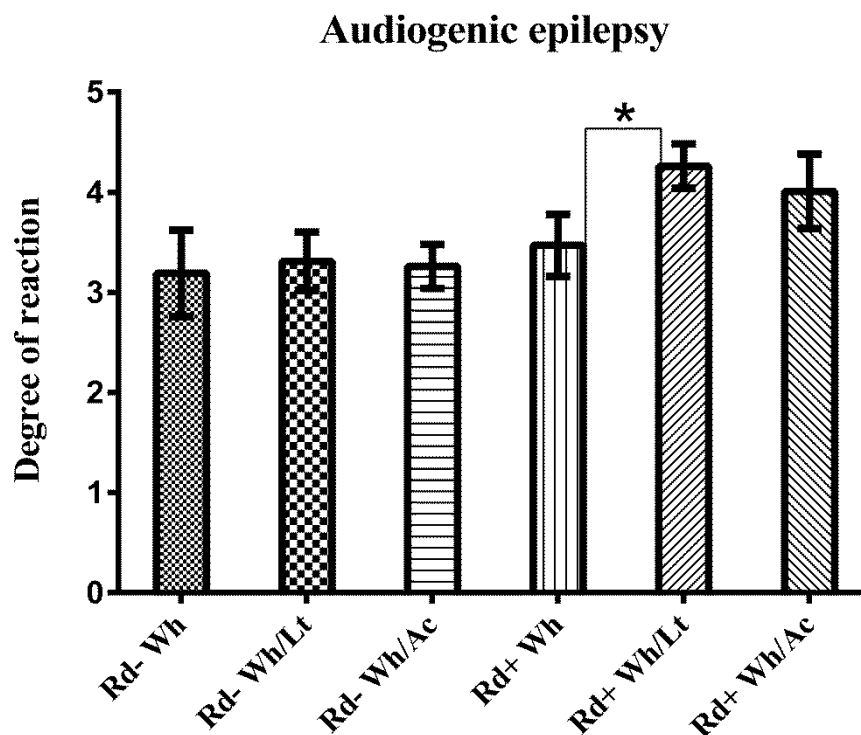


Obr 15: Analýza chůze myši typu Lurcher (Lc) A - paw angle – přední končetiny (°): Chronická (Rd- Wh/Lt) vibrisotomie u myši Rd- způsobila zvětšení úhlu vytočení končetiny (obr. 15A vlevo). B – paw angle – přední končetiny (°): Chronická (Rd- Wh/Lt) vibrisotomie u myši Rd- způsobila zvětšení úhlu vytočení končetiny (obr. 15B vlevo).; C - base of support –

přední končetiny (mm): Chronická (Rd- Wh/Lt vibrisotomie u myši Rd- vedla k rozšíření báze (obr. 15C vlevo). * $p < 0.05$. Data jsou vyjádřena jako průměr \pm SEM. Legenda: Rd- Wh: intaktní zrak / zachované vousy, Rd- Wh/Lt: intaktní zrak / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd- Wh/Ac: intaktní zrak / akutní taktilní deprivace, Rd+ Wh: retinální degenerace / zachované vousy, Rd+ Wh/Lt: retinální degenerace / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd+ Wh/Ac: – retinální degenerace / akutní taktilní deprivace.

7.2.4 Excitabilita CNS

Metoda audiogenní epilepsie u vidících zvířat s olivocerebelární degenerací neprokázala vliv jak chronické, tak ani akutní vibrisotomie na změny citlivosti ke zvukovému podnětu. U slepých myší byla zjištěna vyšší citlivost u skupiny myší vystavené chronické taktilní deprivaci ($p < 0,05$), (obr. 16).



Obr.16: Audiogenní epilepsie (stupeň reakce) u myší typu Lurcher (Lc): U Rd+ myší vedla dlouhodobá vibrisotomie (Rd+ Wh/Lt) ke zvýšení citlivosti ke zvukovému podnětu. *** $p < 0.05$. Data jsou vyjádřena jako průměr \pm SEM. Legenda: Rd- Wh: intaktní zrak / zachované vousy, Rd- Wh/Lt: intaktní zrak / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd- Wh/Ac: intaktní zrak / akutní taktilní deprivace, Rd+ Wh: retinální degenerace / zachované vousy, Rd+ Wh/Lt: retinální degenerace / dlouhodobá taktilní deprivace, Rd+ Wh/Ac: – retinální degenerace / akutní taktilní deprivace.

8. DISKUZE

8.1 Role vousů v kompenzaci zrakového deficitu u myši typu wild (WT) s intaktním cerebellem

8.1.1 Vliv odstranění vousů na motorickou koordinaci a kontrolu chůze

Stejně jako chronická, tak ani akutní taktilní deprivace po odstranění vousů neměla u myši s nepostiženým zrakem vliv na parametry chůze a nevedla ani ke změnám výsledků beam-walking testu. Ačkoliv taktilní impulsy z vousů hrají významnou roli v lokomoci a udržování rovnováhy jak na souši, tak i ve vodě (Ahl, 1982), je patrné, že intaktní zrak a tedy zachovaná možnost vizuomotorické koordinace jsou pro sledované vlastnosti dostačující. Kdyby nebyly žádné změny pozorovány pouze při chronické taktilní deprivaci, mohli bychom předpokládat, že se při kompenzaci sensorického deficitu v důsledku vibrisotomie uplatnily kompenzační mechanismy krosmodální plasticity. Protože jsme však stejný výsledek zaznamenali i v případě akutní vibrisotomie, je pravděpodobné, že pro kontrolu chůze a udržování rovnováhy na kladině je dostatečná právě samotná vizuomotorická kontrola bez nutné účasti vousů.

U dospělých potkanů byly při vibrisotomii pozorovány změny držení těla a odlišný způsob přibližování čenichu k předmětům v okolí, tedy v tigmotaxi. V případě unilaterální vibrisotomie byly navíc ještě pozorovány asymetrie v otáčení těla a tigmotaxi (Mayer a Mayer, 1992). Stejnou asymetrii zaznamenali i Luhmann a spol. při experimentálních lézích „barrel“ kortexu u myši. Zvířata s jednostrannou lézí „barrel“ kortexu vykazovala vyšší kontralaterální tigmotaxi hodnocenou prostřednictvím tzv. wall-scanningu. Tato asymetrie byla pouze dočasná, vymizela přibližně po týdnu. Zajímavým zjištěním bylo, že kontralaterální tigmotaxe byla výraznější při lézi levého barrel cortexu ve srovnání s pravostrannou lézí, což naznačuje lateralizaci behaviorálních změn v důsledku korových lézí (Luhmann a spol., 2005).

Volgi a spol. (1993) sledovali vliv akutní a chronické taktilní deprivace pomocí pravoúhlého bludiště, v němž byl box s potravou jako odměnou, a prokázal, že zvířata s časnou deprivací měla lepší výsledky, než zvířata, u nichž byly vousy vyřazeny až v dospělosti, čímž demonstroval vliv krosmodální kompenzace. Normální funkce taktilního systému jsou důležité pro normální rozvoj sensorimotorických funkcí, potřebných pro efektivní využívání vousů jako aktivního hmatového efektoru. Carvell a Simons (1995) stříhali vousy potkanům od narození do 45. dne života, poté jim byl ponechán čas 60 -70 dní,

aby mohly opět narůst. Následoval několikaměsíční behaviorální trénink v taktilní diskriminaci, ve kterém však byly stále pozorovány rozdíly proti kontrolním zvířatům. Výsledkem experimentů bylo zjištění, že abnormální taktilní zkušenost v raném životě významně a nejspíš trvale ovlivňuje taktilní senzomotorickou integraci.

Možným vysvětlením skutečnosti, že jsme při vyšetřování parametrů chůze nezjistili rozdíly ani u dlouhodobé, ani u akutní vibrisotomie ve srovnání s kontrolními zvířaty, přestože výše zmíněné experimenty tyto udávají, je uspořádání pokusu při hodnocení chůze. Zvířata jsou uzavřena v koridoru, který mohou volně přebíhat, a je jim ponechán čas na habituaci, kdy je možná explorace prostředí. Zaznamenávali jsme pouze plynulé přechody středem koridoru, tedy mimo stěny, takže v našich záznamech se tigmotaxe nijak neuplatňovala. Rovněž u beam-walking testu se tigmotaxe neuplatnila, protože zvířata přecházela úzkou lávkou v otevřeném vyvýšeném prostoru beze stěn.

Jediný efekt vibrisotomie u vidících myší jsme pozorovali na rotarod testu, kde měla skupina vidících myší s akutně odstraněnými vousy horší výsledky. To je možné vysvětlit konstrukcí zařízení. Průměr rotujícího válce, na kterém myši chodily, je příliš malý, aby myš stojící na jeho vrcholu, mohla kontrolovat jeho povrch zrakem, a musí proto spoléhat na taktilní percepci. Při jejím náhlém odstranění dochází ke ztrátě orientace a koordinace pohybů s rotujícím válcem.

Výsledky testů se slepými zvířaty odhalily rozdíly při dlouhodobé taktilní deprivaci ve srovnání s akutní. Z těchto rozdílů je patrné, že v případě kombinace dlouhodobé zrakové a taktilní deprivace, tedy ztrátě velice důležitých informačních vstupů pro senzomotorickou integraci, se uplatnily i další mechanismy, hrající roli v kontrole motorického systému (svalového tonu, postury, motorické koordinace). Lze předpokládat kompenzatorní krosmodální zvýšení efektivity systémů jako je propiocepce, vestibulární systém a somatosenzorická aferentace z končetin (Hasan a Stuart, 1998; Kandel a spol., 1991). Nicméně, naše výsledky svědčí pro skutečnost, že klíčovou roli v kompenzaci zrakového deficitu v motorických úlohách vyžadujících koordinaci pohybů a udržování rovnováhy hrají právě vousy, protože akutní vibrisotomie u slepých myší způsobila výraznější změny v parametrech chůze a ve výsledcích motorických testů.

U lidí byl zkoumán vliv vrozené a získané ztráty zraku na udržování rovnováhy a možnosti kompenzace tohoto zrakového deficitu. Prostřednictvím posturografie byly v několika testech vyšetřováni lidé kongenitálně slepí, dále lidé, kteří ztratili zrak během života, a kontrolní vidící jedinci; pro hodnocení vlivu zrakových informací u vidících lidí byly testy prováděny nejprve s otevřenými a pak zavřenými očima. Lidé se získaným vizuálním

deficitem měli významně nižší stabilitu při testech s otevřenými očima. Jestliže měli vidící jedinci oči zavřené, rozdíly vymizely. U vrozeně slepých lidí byly výsledky shodné s vidícími jedinci při otevřených očích. V testech se zavřenými očima měli slepí jedinci výsledky významně lepší, než vidící lidé. Z výsledků autoři vyvozují, že zrakové postižení ovlivňuje posturální kontrolu a to zejména u získané poruchy, zatímco u kongenitálně slepých lidí působí somatosenzorický a vestibulární systém jako kompenzatorní mechanismy (Schwesig a spol., 2011). Je zajímavé, že v práci o několik let starší, sledující rovněž schopnost udržování rovnováhy (Schmidt a spol., 2007), dospěli autoři k závěru, že zrakový deficit není nikterak kompenzován mechanismy krosmodální plasticity. Dokazuje to podle nich, že zrak má nezastupitelný význam pro zpracování a integraci ostatních sensorických vstupů při kontrole rovnováhy. Rozdíl mezi člověkem a myší v tomto ohledu spočívá ve významu zraku ve srovnání s ostatními smysly. Lidé přijímají zrakem až 90 % informací z okolního světa, což jej činí nejdůležitějším smyslem (Mysliveček, 2003), zatímco u myší bylo prokázáno, že jejich vizuospaciální rozlišovací schopnost je nízká, takže zrak u nich není primárním smyslem (Porciatti a spol., 1999; Gianfranceschi a spol., 1999; Prusky a spol., 2004; Schmucker a Schaeffel, 2006).

8.1.2 Vliv vibrisotomie na spontánní motorickou aktivitu

Spontánní motorická aktivita v otevřeném poli u vidících a slepých myší se zachovanými vousy je téměř shodná; nezaznamenali jsme významné rozdíly v délce trajektorie, ani v relativní době strávené v centrální zóně arény. Skutečnost, že u vidících myší nemá odstranění vousů, ať dlouhodobé, či akutní, vliv na délku trajektorie v otevřeném poli, svědčí pro to, že na krátké vzdálenosti je zrak pro orientaci postačující. A naopak, skutečnost, že slepá zvířata s vousy se chovají stejně jako vidící jedinci, potvrzuje fakt, že vousy jsou pro orientaci důležité. U myší s retinální degenerací je zachováno vnímání intenzity světla (Foster a spol., 1991), což spolu se zachovanou možností taktilní percepce pomocí vousů patrně vysvětluje rovněž stejnou relativní dobu strávenou v centrální zóně arény, která je otevřená a tudíž více osvětlená než periferní zóna při stěnách.

U slepých myší absence vousů chování v otevřeném poli významně ovlivnila. Chronická taktilní deprivace a ještě výrazněji deprivace akutní vedla u zvířat ke snížení motorické aktivity. Tento náález lze interpretovat jako projevy úzkostného chování, tzv. anxiety-like behaviour, které může být vysvětleno stresem navozeným sensorickou deprivací (Belzung a Griebel, 2001). Naopak zvýšená sensorická stimulace vede u myší ke snížení míry anxiety a zeslabení reakcí na stres (Benaroya-Milshtein a spol., 2004). Uspořádání testování v

otevřeném poli, které jsme použili, slouží jako základní screening explorace nového prostředí a míry anxiety, a my jsme hodnotili pouze horizontální aktivitu zvířat, tedy jen dráhu a čas v různých oblastech arény. Sofistikovanější zařízení umožňují hodnotit i chování zvířat ve vertikální rovině, kdy je pomocí snímacích paprsků zaznamenáváno vzpřimování zvířat v průběhu pobytu v otevřeném poli (Crawley a Bailey, 2008). Je možné, že existují rozdíly ve vertikálním chování mezi zvířaty sledovaných skupin, v horizontální aktivitě jsme však u nich rozdíly nepozorovali, a naše laboratoř pro výše zmíněné komplexnější sledování vybavena není.

Další standardně používaný behaviorální test anxiety se provádí v zařízení zvaném Elevated Plus Maze. Jde o plošinu ve tvaru kříže, jejíž dvě protilehlá ramena jsou opatřena stěnami, zbylá dvě ramena jsou beze stěn. Plošina je zvednuta do určité výše nad zemí, takže jsou zde kombinovány prvky neznámého prostředí, otevřeného prostoru a výšky. Tato metoda je založena, stejně jako metoda otevřeného pole, na přirozeném strachu hlodavců z otevřených prostor a na konfliktu mezi explorací nového prostředí a strachem z otevřených a navíc ještě vyvýšených míst. Zvíře je položeno do středu kříže a jeho chování se hodnotí podle počtu vstupů do uzavřených ramen, do otevřených ramen a doba strávená v otevřených či uzavřených ramenech. Delší čas strávený v otevřených ramenech je známkou nižší míry anxiety (Lister, 1987; Bourin a spol., 2007). Nicméně, problematické by mohlo být použití tohoto testu u slepých myší u skupin s odstraněnými vousy. Slepá zvířata zbavená ještě taktilních informačních vstupů důležitých pro orientaci by mohla z centrální oblasti a otevřených ramen padat. Navíc, v experimentech zkoumajících vnímání hloubky prostoru pomocí tzv. “visual cliff testu“ bylo zjištěno, že na rozdíl od dalších čtyř testovaných kmenů mají myši kmene C3H s percepcí hloubky prostoru potíže (Fox, 1965), takže použití této metody se v našem případě nejevilo jako vhodné.

8.1.3 Vliv odstranění vousů na excitabilitu CNS

Testování excitability CNS pomocí metody audiogenní epilepsie neodhalilo žádné změny u vidících myší ani u chronické, ani u akutní taktilní deprivace. U slepých zvířat se projevila zvýšená citlivost sluchového systému pouze v případě chronické taktilní deprivace, tedy v případě kombinovaného dlouhodobého deficitu zraku a hmatu z vousů. U slepých myší se zachovanými vousy jsme žádné změny oproti vidícím vousy nepozorovali. Tento náš nálezný je v rozporu s výsledky celé řady pozorování jak pokusných zvířat, tak i lidí, kde byly v případě slepoty bez dalších sensorických deficitů zaznamenány kompenzatorní změny ve

smyslu zvýšení citlivosti sluchu jak na elektrofyziologické, tak i strukturální a behaviorální úrovni.

U koček, kterým byla ihned po narození provedena sutura očních víček, bylo zjištěno zvětšení rozsahu sluchové korové reprezentace do primárně nesluchových, původně vizuálních oblastí. Rovněž byla prokázána lepší schopnost prostorové lokalizace zvukových podnětů (Rauschecker a Korte, 1993; Korte a Rauschecker, 1993; Yaka a spol., 1999). U kongenitálně anoftalmických myší bylo rovněž pozorováno, že primární zrakový kortex reaguje na zvukové podněty. Sledováním nervových drah byla dále popsána přímá neuronální spojení mezi colliculi inferiores a zrakovým kortexem (Laemle a spol., 2006). Odpovědi zrakového kortexu na zvukové stimuly jsou popsány i u potkanů (Piché a spol., 2007). Ve výše popsaných případech jde o pokusy s vrozenou slepotou či zrakovou deprivací navozenou krátce po narození a je zde zmiňována závislost kompenzačních schopností na časném nástupu zrakového deficitu. Poslední dostupné práce popisují schopnost popsaných kompenzačních změn i u dospělých jedinců. Tak např. po týdnu v temném prostředí byla u myší z pokusné skupiny, prostřednictvím sluchových evokovaných potenciálů, zjištěna vyšší citlivost ke zvukovým podnětům ve srovnání s kontrolami, které byly drženy v normálně osvětleném prostředí (Petrus a spol., 2014).

U kongenitálně slepých lidí byla prokázána lepší prostorová lokalizace zvukových podnětů (Muchnik a spol., 1991; Röder a spol., 1999). Při testování monoaurálního a binaurálního slyšení bylo zjištěno, že slepí lidé jsou schopni, na rozdíl od vidících jedinců, lokalizovat zvukový podnět i monoaurálně. Dále se ukázalo, že slepí lidé s reziduálním periferním viděním lokalizovali zvuk s menší přesností, než vidící nebo naopak úplně slepí, z čehož plyne, že schopnost kompenzace závisí na etiologii a závažnosti slepoty (Lessard a spol., 1998). Při elektrofyziologických studiích u lidí bylo prokázáno, že sluchové evokované potenciály lze zaznamenat i v oblasti zrakového kortexu, což dokazuje kompenzatorní funkční reorganizaci (Kujala a spol., 1995, Leclerc a spol., 2000). K podobnému zjištění se došlo i při měření průtoku krve mozkem pomocí pozitronové emisní tomografie, či funkční magnetické rezonance. U kongenitálně slepých lidí byl zaznamenán zvýšený průtok oblastmi zrakového kortexu při lokalizaci zvukového podnětu (Weeks a spol., 2000).

Skutečnost, že v naší práci jsme nezjistili zvýšení citlivosti u slepých myší se zachovanými vousy, lze patrně vysvětlit volbou metody zkoumání citlivosti ke zvukovému podnětu. Metoda audiogenní epilepsie byla objevena náhodou ve dvacátých letech minulého století při studování podmíněných reflexů u myší, kdy se při použití zvukového podnětu při podávání krmění nečekaně objevily epileptické záchvaty (Vasiliev, 1924). Postupně byly

objevy kmeny myši a potkanů, které jsou geneticky vnímavější ke zvukovým podnětům, a metoda audiogenní epilepsie se stala běžně používanou ve výzkumu na poli epileptologie (Hall, 1947; Bureš, 1963; Krushinski a spol., 1970; Brennan a spol., 1997; Zakaria a spol., 2014). Neuronální substrát audiogenních záchvatů je lokalizován na úrovni colliculi inferiores (Browning a spol., 1999; Ross a Coleman, 2000). Na základě našich výsledků se zdá, že tato metoda není dostatečně citlivá, aby zaznamenala jemné změny ve sluchovém systému, které nejsou tak výrazné, jako ty, které jsme pozorovali v případě kombinovaného senzoryckého deficitu, a je tedy pro podobné sledování nevhodná. Je možné, že na behaviorální úrovni by se sledování kompenzatorních změn sluchu dalo lépe studovat pomocí metody acoustic startle reflex (ASR), což je nepodmíněná motorická reflexní reakce na náhlý krátce trvající zvukový podnět. Na rozdíl od naší použité metody audiogenní epilepsie a jejího vyhodnocení, lze u ASR charakter zvukového podnětu snadno modulovat a hodnocení motorické reakce je v moderních přístrojích, díky využití potenciometru, velice přesné a citlivé (Yeomans a Frankland, 1995; Błaszczuk a Tajchert, 1997).

8.2 Vliv olivocerebelární degenerace na schopnosti kompenzace zrakového deficitu u myši typu Lurcher

Přestože v teoretickém úvodu je v kapitole 5.3 zmíněn průkaz, že neurodegenerativní onemocnění negativně ovlivňuje neuroplasticitu, a v kapitole 5.5 je konkrétně popsán vliv olivocerebelární degenerace na synaptickou plasticitu u myši typu Lurcher, nenalezli jsme práce popisující vliv neurodegenerativních procesů na krosmodální plasticitu u lidí, ani u zvířecích modelů. Proto, na rozdíl od předchozí kapitoly 8.1 nemáme s čím naše výsledky a závěry z nich plynoucí porovnávat.

8.2.1 Vliv olivocerebelární degenerace na motorickou koordinaci a kontrolu chůze u modelu chronické a akutní vibrisotomie

U myši typu wild bez neurodegenerativního postižení mozečku jsme u vidících jedinců při vyšetření motorických funkcí pozorovali zkrácení latencí pouze u rotarod testu při akutní vibrisotomii, což bylo diskutováno v kapitole 8.1.1. U vidících myši typu Lurcher vedla jak chronická, tak i akutní taktilní deprivace ke zkrácení latencí v obou testech, tedy v rotarod testu a beam walking testu. Z této skutečnosti lze usuzovat, že olivocerebelární degenerace negativně ovlivňuje senzorymotorickou integraci. U slepých myši způsobila chronická i akutní vibrisotomie zkrácení latencí v obou testech, což je stejný jev, jako u

skupiny myši typu wild. Z tohoto nálezu tedy nemůžeme hodnotit, zda neurodegenerativní postižení u myši typu Lurcher ovlivňuje možnosti krosmodální kompenzace.

Při vyšetřování parametrů chůze se nám kromě kontrolních skupin, tj. vidících a slepých myši se zachovanými vousy, podařilo analyzovat chůzi pouze u skupiny vidících zvířat s opakovaným stříháním vousů. U těchto myši způsobila opakovaná dlouhodobá vibrisotomie změny některých parametrů chůze, což jsme u zvířat typu wild nepozorovali. Protože taktilní impulsy z vousů hrají významnou roli v lokomoci a udržování rovnováhy (Ahl, 1982), je zde patrné, že jejich absence nebyla, na rozdíl od myši typu wild, kompenzována, což svědčí pro postižení krosmodální plasticity. Zajímavé by bylo sledovat změny způsobené akutní vibrisotomií u vidících jedinců a zejména pak výsledky chronické i akutní vibrisotomie u slepých zvířat. Parametry chůze myši z těchto skupin však nebyly hodnotitelné, protože se nepodařilo získat dostatečné množství zpracovatelných záznamů, tedy takových, kde myš překoná koridor zařízení CatWalk přímým směrem bez zatáčení a bez zastavení. Skutečnost, že v případě vidících myši akutní, a v případě slepých chronická i akutní taktilní deprivace vedla k tak výrazným změnám charakteru chůze, že nebylo možné záznamy analyzovat, je tak dalším nepřímým potvrzením toho, že neurodegenerativní postižení negativně ovlivnilo schopnosti krosmodální plasticity. Parametry chůze těchto zvířat by mohlo být možné analyzovat pomocí zařízení na principu šlapacího kola (treadmill), kde je na rozdíl od CatWalk systému zvířatům pohyb vnucen rotujícím válcem, v němž jsou uzavřena, a nemají tak možnost se zastavovat či výrazně měnit směr chůze. Tato zařízení mají na jednu stranu výhodu v tom, že rychlost vnucené chůze je regulovatelná a stejná pro všechna zvířata, čímž lze eliminovat rozdíly v parametrech, které jsou závislé na rychlosti chůze, jako je tomu třeba právě u myši typu Lurcher, což jsme prokázali v naší práci (Cendelín a spol., 2010). Na straně druhé, pohyb zvířat ve šlapacím kole není spontánní a sensorické vstupy během chůze jsou odlišné od stimulů při chůzi spontánní. Tato skutečnost vede ke konstatování, že některé parametry chůze získané pomocí šlapacího kola a vyšetření spontánní lokomoce (tzv. over-ground locomotion), jako je např. CatWalk systém, jsou odlišné a výsledky získané pomocí obou těchto metod nejsou plně srovnatelné (Herbin a spol., 2007; Wooley a spol., 2009).

8.2.2 Vliv olivocerebelární degenerace na spontánní motorickou aktivitu u modelu chronické a akutní vibrisotomie

V otevřeném poli jsme u myši typu Lurcher, na rozdíl od myši typu wild, pozorovali změny chování charakteru anxiety-like behaviour v důsledku stresu navozeného sensorickou deprivací nejen u slepých myší, ale i u vidících jedinců v případě dlouhodobého stříhání vousů i u akutní vibrisotomie. U neurodegenerativního postižení tedy samotný zrak bez náležitých taktilních informačních vstupů z vousů není plně dostačující k orientaci v neznámém prostředí, a absence taktilních vjemů vede k rozvoji stresu, což podporuje domněnku narušené sensorimotorické integrace. U slepých myší typu wild strávily sice myši s chronickou taktilní deprivací delší relativní čas ve střední zóně arény, než slepé myši bez vousů, ale délka trajektorie se významně nelišila. Absence taktilních vstupů zde tedy byla částečně kompenzována. U slepých myší typu Lurcher navodila chronická vibrisotomie kromě delší relativní doby ve středové oblasti navíc ještě zkrácení trajektorie, takže zde chybí alespoň částečná kompenzace, kterou jsme pozorovali u zvířat bez neurodegenerativního postižení.

8.2.3 Vliv olivocerebelární degenerace na excitabilitu CNS u modelu chronické a akutní vibrisotomie

Zatímco výsledky testů motorických funkcí, analýza parametrů chůze i chování v otevřeném poli nasvědčují tomu, že olivocerebelární degenerace negativně ovlivňuje krosmodální plasticitu a tedy schopnost kompenzovat zrakový deficit, výsledky testování excitability CNS pomocí metody audiogenní epilepsie u myši typu Lurcher byly obdobné jako u myši typu wild. V případě kombinace zrakového deficitu a dlouhodobé taktilní deprivace jsme zaznamenali zvýšenou citlivost ke zvukovému podnětu. V tomto případě bychom mohli uvažovat o tom, že na tomto nálezu může mít podíl ta skutečnost, že myši typu Lurcher mají přirozeně zvýšenou citlivost ke zvukovým podnětům (Cendelín a Vožeh, 1999). Přesnější výsledky na behaviorální úrovni by mohlo poskytnout použití metody acoustic startle response, popřípadě na funkční úrovni též vyšetření sluchových evokovaných potenciálů.

9. ZÁVĚR

V první části práce se zvířaty typu wild bez neurodegenerativního postižení jsme u modelu akutní a chronické taktilní deprivace metodou vibrisotomie prokázali významnou úlohu vousů v kompenzaci zrakového deficitu způsobeného retinální degenerací. Ostatní mechanismy krosmodální plasticity jsou schopné částečné kompenzace v případě kombinované dlouhodobé zrakové a taktilní deprivace, ale jsou nedostatečné v případě náhlé taktilní deprivace u slepých dospělých jedinců. Tato pozorování se týkají některých motorických funkcí a kontroly chůze, zatímco spontánní motorická aktivita je ovlivněna jak chronickou, tak i akutní taktilní deprivací. Zvýšená citlivost k hlasitým zvukovým podnětům byla pozorována pouze v případě slepoty kombinované s chronickou taktilní deprivací.

Samotný zrak (spolu s ostatními mechanismy), bez účasti vousů, je dostačující pro lokomotorické funkce. U slepých myší se vousy účastní kompenzace zrakového deficitu. V případě dlouhodobé zrakové a taktilní deprivace se kompenzace účastní i další mechanismy kompenzace, což je patrné z odlišných výsledků akutní taktilní deprivace. U motorických funkcí vyžadujících koordinaci pohybů a u kontroly chůze hrají vousy klíčovou roli v kompenzaci zrakového postižení - ani dlouhodobá taktilní deprivace nevedla k plné kompenzaci prostřednictvím ostatních mechanismů. Pro spontánní aktivitu v otevřeném poli jsou zrak a vousy nepostradatelné. Citlivost CNS ke zvukovým podnětům není ovlivněna samotnou zrakovou, nebo taktilní deprivací. Pro kompenzatorní zvýšení citlivosti sluchu musí dlouhodobá zraková a taktilní deprivace působit současně.

Ve druhé části práce jsme sledovali vliv neurodegenerativního postižení na výše popsané kompenzační mechanismy u modelu chronické a akutní taktilní deprivace v případě myší Lurcher postižených olivocerebelární degenerací. Změny chování slepých zvířat po chronické i akutní vibrisotomii v motorických testech, při analýze parametrů chůze a v otevřeném poli dokládají, že neurodegenerativní postižení snižuje kompenzační schopnosti prostřednictvím mechanismů krosmodální plasticity. V těchto experimentech jsme, na rozdíl od myší typu wild s nepostiženým mozečkem, u myší Lurcher pozorovali vliv chronické i akutní taktilní vibrisotomie též u vidících myší, což nasvědčuje tomu, že olivocerebelární degenerace negativně ovlivňuje sensorimotorickou integraci. Při testování dráždivosti CNS jsme pozorovali její zvýšení v případě kombinace slepoty a dlouhodobé taktilní deprivace, což může být důsledkem přirozeně vyšší citlivosti CNS jako projevu olivocerebelární degenerace.

V práci jsme odhalili limity některých metod, ať se již jedná o uspořádání experimentu (CatWalk systém), nebo citlivost metody (audiogenní epilepsie), a diskutovali jsme možnosti, jak tyto nedostatky eliminovat pomocí použití jiných testů. Studium krosmodální plasticity a zejména její ovlivnění neurodegenerativním postižením CNS potřebuje důkladnější studium, pro které může být tato práce východiskem.

10. LITERATURA

1. Ahl, A.S.: Evidence of use of vibrissae in swimming in *Sigmodon fulviventer*. *Anim. Behav.* 30: 1203–1206, 1982.
2. Ahl, A.S.: The role of vibrissae in behavior - a status review. *Veterinary Research Communications.* 10(4), 245-268, 1986.
3. Alary, F., Goldstein, R., Duquette, M., Chapman, C.E., Voss, P., Lepore, F.: Tactile acuity in the blind: a psychophysical study using a two-dimensional angle discrimination task. *Exp Brain Res.* Jun;187(4):587-94. doi: 10.1007/s00221-008-1327-7. Epub 2008 Feb 28, 2008.
4. Alary, F., Duquette, M., Goldstein, R., Elaine Chapman, C., Voss, P., La Buissonniere-Ariza, V., et al: Tactile acuity in the blind: A closer look reveals superiority over the sighted in some but not all cutaneous tasks. *Neuropsychologia.* 47, 2037–2043, 2009.
5. Allen, M.C., Nikolopoulos, T.P., O'Donoghue, G.M.: Speech intelligibility in children after cochlear implantation. *Am J Otol.* Nov;19(6):742-6, 1998.
6. Araki, K., Meguro, H., Kushiya, E., Takayama, C., Inoue, Y., Mishina, M.: Selective expression of the glutamate receptor channel delta 2 subunit in cerebellar Purkinje cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 197:1267-1276, 1993.
7. Arendt, T.: Neurodegeneration and plasticity. *Int J Dev Neurosci.* Nov;22(7):507-14, 2004.
8. Armstrong, R.A.: On the 'classification' of neurodegenerative disorders: discrete entities, overlap or continuum?. *Folia Neuropathol.* 50(3):201-8, 2012.
9. Bagg, S., Pombo, A.P., Hopman, W.: Effect of age on functional outcomes after stroke rehabilitation. *Stroke.* Jan;33(1):179-85, 2002.
10. Barathi, V.A., Boopathi, V.G., Yap, E.P., Beuerman, R.W.: Two models of experimental myopia in the mouse. *Vision Res.* 48(7):904-16, 2008.
11. Barcal, J., Vožeh, F., Žalud, V.: Hippocampal electrical activity in two strains of Lurcher mutant mice. *Homeostasis.* 41(5): 200-202, 2001.
12. Barcal, J., Jelínková, D., Štenglová, V., Vožeh, F., Žalud, V.: The functional-morphological correlations of hippocampal LTP in the cerebellar degeneration model caused by the change of NOS activity. *Physiol. Res.* 51(4): P 2, 2002.
13. Bavelier, D., Dye, M. W. G., Hauser, P. C.: Do deaf individuals see better? *Trends in Cognitive Sciences.* 10, 512–518, 2006.
14. Beckers, M.C., Bar, I., Huynh-Thu, T., Derroncourt, C., Brunialti, A.L., Montagutelli, X., Guenet, J.L., Goffinet, A.M.: A high-resolution genetic map of

- mouse chromosome 5 encompassing the reeler (rl) locus. *Genomics*. 23(3): 685-690, 1994.
15. Belzung, C., Griebel, G.: Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: A review. *Behavioural Brain Research*. 125:141–149, 2001.
 16. Benaroya-Milshtein, N., Hollander, N., Apter, A., Kukulansky, T., Raz, N., Wilf, A.: Environmental enrichment in mice decreases anxiety, attenuates stress responses and enhances natural killer cell activity. *European Journal of Neuroscience*. 20(5):1341-1347.2004.
 17. Berg, R.W., Kleinfeld, D.: Rhythmic whisking by rat: Retraction as well as protraction of the vibrissae is under active muscular control. *J Neurophysiol*. 89:104-117, 2003.
 18. Bird, A.C.: Retinal photoreceptor dystrophies. Edward Jackson Memorial Lecture. *Am. J. Ophthalmol*. 119:543, 1995.
 19. Błaszczuk, J.W., Tajchert, K.: Effect of acoustic stimulus characteristics on the startle response in hooded rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 57(4):315-21, 1997.
 20. Blatt, G.J., Eisenmann, L.M.: A qualitative and quantitative light microscopic study of the inferior olivary complex of normal, reeler, and weaver mutant mice. *J. Comp. Neurol*. 232(1): 117-128, 1985.
 21. Boatman, D., Freeman, J., Vining, E., Pulsifer, M., Miglioretti, D., Minahan, R., Carson, B., Brandt, J., McKhann, G.: Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures. *Ann Neurol*. Oct;46(4):579-86, 1999.
 22. Bottari, D., Nava, E., Ley, P., Pavani, F.: Enhanced reactivity to visual stimuli in deaf individuals. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 28, 167–179, 2010.
 23. Brecht, M., Preilowski, B., Merzenich, M.M.: Functional architecture of the mystacial vibrissae. *Behavioural Brain Research*. 84: 81. doi:10.1016/S0166-4328(97)83328-1, 1997.
 24. Bourin, M., Petit-Demoulière, B., Dhonnchadha, B.N., Hascöet, M.: Animal models of anxiety in mice. *Fundam Clin Pharmacol*. Dec;21(6):567-74, 2007.
 25. Brennan, T.J., Seeley, W.W., Kilgard, M., Schreiner, C.E., Tecott, L.H.: Sound-induced seizures in serotonin 5-HT_{2c} receptor mutant mice. *Nat Genet*. 16(4):387-90, 1997.
 26. Brown, D.R.: Prion and prejudice: normal protein and the synapse. *Trends Neurosci*. 24, 85–90, 2001.
 27. Brown, R.C., Lockwood, A.H., Sonawane, B.R.: Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Environ Health Perspect*. 113(9):1250-6, 2005.

28. Browning, R.A., Wang, C., Nelson, D.K., Jobe, P.C.: Effect of precollicular transection on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Exp Neurol.* 155(2):295-301, 1999.
29. Bures, J.: Electrophysiological and functional analysis of the audiogenic seizure. *Colloques Internationaux de Centre National de la Recherche Scientifique (Paris).* 112:165–179, 1963.
30. Burke, S., Barnes, C.: Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience.* 7, 30-40, January, 2006.
31. Caddy, K.W.T., Biscoe, T.J.: Structural and quantitative studies on the normal C3H and Lurcher mutant mouse. *Philos Trans R Soc London Ser B Biol Sci.* 287:167-201, 1979.
32. Carruthers, E.L., Halkin, S.L., King, T.R.: Mouse barbering: investigations of genetic and experiential control. *Anim Behav Soc Abstr.* P41, 1998.
33. Carter-Dawson, L.D., LaVail, M.M., Sidman, R.L.: Differential effect of the rd mutation on rods and cones in the mouse retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 17:489–498, 1978.
34. Carvell, G.E., Simons, D.J.: Task-and subject-related differences in sensorimotor behavior during active touch. *Somatosens Mot Res.* 12:1-9, 1995.
35. Carvell, G.E., Simons, D.J.: Abnormal tactile experience early in life disrupts active touch. *The Journal of Neuroscience.* 16(8): 2750-2757, 1996.
36. Caviness, V.S., Rakic, P.: Mechanisms of cortical development: a view from mutations in mice. *Annu. Rev. Neurosci.* 1: 297-326, 1978.
37. Cendelín, J., Vožeh, F.: Posouzení excitability CNS u přirozeného modelu cerebelární degenerace. *Plzeň. Lék. Sborn.* 65: 5-9, 1998.
38. Cendelín, J., Vožeh, F.: Assessment of CNS excitability in natural model of cerebellar degeneration. *Homeostasis.* 39: 3-4, 1999.
39. Cendelín, J., Voller, J., Vožeh, F.: Ataxic gait analysis in a mouse model of the olivocerebellar degeneration. *Behavioural Brain Res.* 2010.
40. Cohen, L.G., Weeks, R.A., Sadato, N., Celnik, P., Ishii, K., Hallett, M.: Period of susceptibility for cross-modal plasticity in the blind. *Ann Neurol.* Apr;45(4):451-60, 1999.
41. Collignon, O., De Volder, A. G.: Further evidence that congenitally blind participants react faster to auditory and tactile spatial targets. *Canadian Journal of Experimental Psychology.* 63, 287–293, 2009.

42. Connor, C.M., Craig, H.K., Raudenbush, S.W., Heavner, K., Zwolan, T.A.: The age at which young deaf children receive cochlear implants and their vocabulary and speech-production growth: is there an added value for early implantation? *Ear Hear.* Dec;27(6):628-44, 2006.
43. Crawley, J.N., Bailey, K.R.: Chapter 5. Anxiety-Related Behaviors in Mice. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, Second Edition. CRC Press, 2008.
44. Čihák, R.: *Anatomie 3*. Grada publishing, str. 590, 2004.
45. Daiger, S.P., Bowne, S.J., Sullivan, L.S.: Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 125:151–8, 2007.
46. Davis, H., Mackenzie, K.A., Morrison, S.: Numerical Discrimination by Rats (*Rattus-Norvegicus*) Using Body and Vibrissal Touch. *Journal of Comparative Psychology.* 103(1), 45-53, 1989.
47. De Vos, K.J., Grierson, A.J., Ackerley, S., Miller, C.C.: "Role of axonal transport in neurodegenerative diseases". *Annual Review of Neuroscience.* 31: 151–73, 2008.
48. DeLuca, A.M.: Environmental enrichment: does it reduce barbering in mice?. *Anim Welfare Inf Center Newslett.* 8:7–8, 1997.
49. Dennissen, F.J., Kholod, N., van Leeuwen, F.W.: The ubiquitin proteasome system in neurodegenerative diseases: culprit, accomplice or victim?. *Prog Neurobiol.* 96(2):190-207. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.01.003. Epub, 2012.
50. Dexter, D.T., Carayon, A., Javoy-Agid, F., Agid, Y., Wells, F.R., Daniel, S.E., Lees, A.J., Jenner, P., Marsden, C. D.: Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain.* 114, 1953–1975, 1991.
51. Di Comitte, G., Sabbadini, M.G., Corti, A., et al.: Conversation galante: How the immune and the neuroendocrine systems talk to each other. *J Autoimmunity Reviews.* 7:23-29, 2007.
52. Diamond, M.E., von Heimendahl, M., Arabzadeh, E.: Whisker-mediated texture discrimination. *PLoS Biol.* 6(8), e220, 2008.
53. DiMauro, S., Schon, E.A.: Mitochondrial disorders in the nervous system. *Annual Review of Neuroscience.* 31: 91–123, 2008.
54. Dineley, K.T., Xia, X.F., Bui, D., Sweatt, J.D., Zheng, H.: Accelerated plaque accumulation, associative learning deficits, and up-regulation of alpha 7 nicotinic receptor protein in transgenic mice co-expressing mutant human presenilin 1 and amyloid precursor proteins. *Journal of Biological Chemistry.* 277:22768-22780, 2002.
55. Do Carmo, S., Cuello, A.C.: Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Mol Neurodegener.* Oct 25;8:37, 2013.

56. Dorfl, J.: The musculature of the mystacial vibrissae of the white mouse. *Journal of Anatomy*. 135 (Pt 1): 147–54, 1982.
57. Drayer, B.P., Olanow, W., Burger, P., Johnson, G.A., Herfkens, R., Riederer, S.: Parkinson plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron. *Radiology*. 159(2):493-498, 1986.
58. Duff, K.: Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: phenotype and mechanisms of pathogenesis. *Biochem Soc Symp.* (67):195-202, 2001.
59. Duffin, C.A., McFarland, R., Sarna, J.R., Vogel, M.W., Armstrong, C.L.: Heat shock protein 25 expression and preferential Purkinje cell survival in the lurcher mutant mouse cerebellum. *J Comp Neurol*. 518:1892-1907, 2010.
60. Ebara, S., Kumamoto, K., Matsuura, T., Mazurkiewicz, J.E., Rice, F.L.: Similarities and differences in the innervation of mystacial vibrissal follicle–sinus complexes in the rat and cat: A confocal microscopic study. *The Journal of Comparative Neurology*. 449 (2): 103–119, 2002.
61. Elder, G.A., Gama Sosa, M.A., De Gasperi, R.: Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. Jan-Feb;77(1):69-81, 2010.
62. Encarnacion, A., Horie, N., Keren-Gill, H., Bliss, T.M., Steinberg, G.K., Shamloo, M.: Long-term behavioral assessment of function in an experimental model for ischemic stroke. *Journal of Neuroscience Methods*. 196. 247-257, 2011.
63. Ferrari, S., Di Iorio, E., Barbaro, V., Ponzin, D., Sorrentino, F.S., Parmeggiani, F.: Retinitis pigmentosa: genes and disease mechanisms. *Curr Genomics*. 12:238–249, 2011.
64. Foster, R.G., Provencio, I., Hudson, D., Fiske, S., De Grip, W., Menaker, M.: Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd). *J Comp Physiol A*. 169(1):39-50, 1991.
65. Fox, M.W.: The visual cliff test for the study of visual depth perception in the mouse. *Anim Behav*. Apr-Jul;13(2):232-3, 1965.
66. Frasnelli, J., Collignon, O., Voss, P., Lepore, F.: Crossmodal plasticity in sensory loss. *Prog Brain Res*. 191:233-49, 2011.
67. Fujii, T., Tanabe, H.C., Kochiyama, T., Sadato, N.: An investigation of cross-modal plasticity of effective connectivity in the blind by dynamic causal modeling of functional MRI data. *Neurosci Res*. Oct;65(2):175-86, 2009.
68. Games, D., Adams, D., Alessandrini, R., et al.: Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F -amyloidprecursor protein. *Nature*. 373:523–527, 1995.

69. Gianfranceschi, L., Fiorentini, A., Maffei, L.: Behavioural visual acuity of wild type and bcl2 transgenic mouse. *Vision Research*. 39(3), 569–574, 1999.
70. Goldreich, D., Kanics, I. M.: Tactile acuity is enhanced in blindness. *The Journal of Neuroscience*. 23, 3439–3445, 2003.
71. González, J.L., Russo, C.J., Goldowitz, D., Sweet, H.O., Davisson, M.T., Walsh, C.A.: Birthdate and cell marker analysis of scrambler: a novel mutation affecting cortical development with a reeler-like phenotype. *J Neurosci* 17, 9204–11, 1997.
72. Goto, M., Ebihara, S.: The influence of different light intensities on pineal melatonin content in the retinal degenerate C3H mouse and the normal CBA mouse. *Neurosci Lett*. 108:267–272, 1990.
73. Gougoux, F., Belin, P., Voss, P., Lepore, F., Lassonde, M., Zatorre, R.J.: Voice perception in blind persons: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychologia*. 47, 2967–2974, 2009.
74. Gould, R.L., Arroyo, B., Brown, R.G., Owen, A.M., Bullmore, E.T., Howard, R.J.: Brain mechanisms of successful compensation during learning in Alzheimer disease. *Neurology*. 67:1011-7, 2006.
75. Gregoire, S.E., Smith, D.E.: Mouse-killing in the rat: Effects of sensory deficits on attack behaviour and stereotyped biting. *Animal Behaviour*. 23(Part 1). 186-191, 1975.
76. Guastavino, J.M., Sotelo, C., Damez-Kinselle, I.: Hot-foot murine mutation: Behavioral effects and neuroanatomical alteration. *Brain Res*. 523(2): 199-210, 1990.
77. Hall, C.S., Ballachey, E.L.: A study of the rat's behavior in a field: a contribution to method in comparative psychology. *University of California Publications in Psychology*. 6: 1–12, 1932.
78. Hall, C.S.: Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology*. 18 (3):385–403, 1934.
79. Hall, C.S.: Genetic differences in fatal audiogenic seizures. *J. Heredity*. 38, 3–6, 1947.
80. Hamers, F.P., Koopmans, G.C., Joosten, E.A.: CatWalk-Assisted Gait Analysis in the Assessment of Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 23: 537-548, 2006.
81. Hanchska, T.S.: Wisker-eating mice. *J Hered*. 77–80, 1952.
82. Hartong, D.T., Berson, E.L., Dryja, T.P.: Retinitis pigmentosa. *Lancet*. 368(9549):1795-809, 2006.

83. Harvey, M.A., Bermejo, R., Zeigler, H.P.: Discriminative whisking in the head-fixed rat: optoelectronic monitoring during tactile detection and discrimination tasks. *Somatosens Mot Res.* 18:211-222, 2001.
84. Hasan, Z., Stuart, D.G.: Animal solutions to problems of movement control: the role of proprioceptors, *Annu Rev Neurosci.* 11:199–223, 1988.
85. Hegde, K., Henein, M., Varma, S.: Establishment of the mouse as a model animal for the study of diabetic cataracts. *Ophthalmic Research.* 12–18, 2003.
86. Herbin, M., Hackert, R., Gasc, J.P., Renous, S.: Gait parameters of treadmill versus overground locomotion in mouse. *Behav Brain Res.* 181:173–9, 2007.
87. Herrup, K.: Role of staggerer gene in determining cell number in cerebellar cortex I. Granule cell death is an indirect consequence of staggerer gene action. *Dev. Brain Res.* 313(2): 267-274, 1983.
88. Hims, M.M., Diager, S.P., Inglehearn, C.F.: Retinitis pigmentosa: genes, proteins and prospects. *Dev Ophthalmol.* 37: p. 109-25, 2003.
89. Hirano, A., Dembitzer, H.M.: Cerebellar alterations in the weaver mouse. *J. Cell Biol.* 56(2): 478-786, 1973.
90. Hoffmann, M.H., Hopf, R., Niederreiter, B., Redl, H., Smolen, J.S., Steiner, G.: Gait changes precede overt arthritis and strongly correlate with symptoms and histopathological events in pristane-induced arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 12. R41, 2010.
91. Holmes, J.M., Lazar, E.L., Melia, B.M., Astle, W.F., Dagi, L.R., Donahue, S.P., Frazier, M.G., Hertle, R.W., Repka, M.X., Quinn, G.E., Weise, K.K.: Effect of age on response to amblyopia treatment in children. *Arch Ophthalmol.* Nov;129(11):1451-7, 2011.
92. Holmes, N.P., Calvert, G.A., Spence, C.: Multimodal integration. In: Binder MD, Hirokawa N, Windhorst U (eds) *Encyclopedia of Neuroscience.* Springer. 2009.
93. Hung, C.W., Chen, Y.C., Hsieh, W.L., Chiou, S.H., Kao, C.L.: Ageing and neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev.* 9 Suppl 1:S36-46. doi: 10.1016/j.arr.2010.08.006. Epub, 2010.
94. Huston, J.P., Steiner, H., Weiler, H.T., Morgan, S., Schwarting, R.K.: The basal ganglia-orofacial system: studies on neurobehavioral plasticity and sensory-motor tuning. *Neurosci Biobehav Rev.* 14:433–46, 1990.
95. Hutson, K.A., Masterton, R.B.: The sensory contribution of a single vibrissa's cortical barrel. *J Neurophysiol.* 56:1196-1223, 1986.
96. Chang, B., Hawes, N.L., Hurd, R.E., Davisson, M.T., Nusinowitz, S., Heckenlively, J.R.: Retinal degeneration mutants in the mouse. *Vision Res.* 42(4):517-25, 2002.

97. Checkoway, H., Lundin, J.I., Kelada, S.N.: Neurodegenerative diseases. *IARC Sci Publ.* (163): 407-19, 2011.
98. Cheng, S.S., Heintz, N.: Massive loss of mid- and hindbrain neurons during embryonic development of homozygous Lurcher mice. *J Neurosci.* 17:2400-2407, 1997.
99. Chesnokova, V., Melmed, S.: Minireview: Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules. *Endocrinology.* 143(5):1571-4, 2002.
100. Chevalier-Larsen, E., Holzbaur, E.L.F.: Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochimica et Biophysica Acta (Impact Factor: 4.66).* 01/2006; 1762(11-12):1094-108, 2006.
101. Chollet, F.: Pharmacologic approaches to cerebral aging and neuroplasticity: insights from the stroke model. *Dialogues Clin Neurosci.* Mar;15(1):67-76, 2013.
102. Christmas, A.J., Maxwell, D.R.: A comparison of the effects of some benzodiazepines and other drugs on aggressive and exploratory behaviour in mice and rats. *Neuropharmacology.* 9 (1):17-29, 1970.
103. Jacobsen, J.S., Wu, C.C., Redwine, J.M., Comery, T.A., Arias, R., Bowlby, M., Martone, R., Morrison, J.H., Pangalos, M.N., Reinhart, P.H., Bloom, F.E.: Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 103:5161-5166, 2006.
104. Jimenez, A.J., Garcia-Fernandez, J.M., Gonzalez, B., Foster, R.G.: The spatio-temporal pattern of photoreceptor degeneration in the aged rd/rd mouse retina. *Cell Tissue Res.* 284:193-202, 1996.
105. Johansson, B.B.: Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke.* Jan;31(1):223-30, 2000.
106. Johansson, B.B., Grabowski, M.: Functional recovery after brain infarction: plasticity and neural transplantation. *Brain Pathol.* Jan;4(1):85-95. Review, 1994.
107. Jucker, M.: The benefits and limitations of animal models for translational research in neurodegenerative diseases. *Nat Med.* 16(11):1210-4, 2010.
108. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M.: *Principles of Neural Science*, 3rd ed. New York: Elsevier Science . Chapter: The control of movement, pp. 533-547, 1991.
109. Kern, T., Engerman, R.: A mouse model of diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*, 114. 986-990, 1996.
110. Kirk, K.I., Hill-Brown, C.: Speech and language results in children with a cochlear implant. *Ear Hear.* May-Jun;6(3 Suppl):36S-47S, 1985.

111. Kleinfeld, D., Ahissar, E., Diamond, M.E.: Active sensation: insights from the rodent vibrissa sensorimotor system. *Current Opinion in Neurobiology*. 16:435–444, 2006.
112. Knutsen, P.M., Derdikman, D., Ahissar, E.: Tracking whisker and head movements in unrestrained behaving rodents. *J Neurophysiol*. 93:2294-2301, 2005.
113. Kolb, B., Muhammad, A., Gibb, R.: Searching for factors underlying cerebral plasticity in the normal and injured brain. *J Commun Disord*. Sep-Oct;44(5):503-14, 2011.
114. Koopmans, G.C., Brans, M., Gómez-Pinilla, F., Duis, S., Gispen, W.H., Torres-Aleman, I., Joosten, E.A.J., Hamers, F.P.T. : Circulating insulin-like growth factor I and functional recovery from spinal cord injury under enriched housing conditions. *European Journal of Neuroscience*. 23(4). 1035-1046, 2006.
115. Korte, M., Rauschecker, J.P.: Auditory spatial tuning of cortical neurons is sharpened in cats with early blindness. *J Neurophysiol*. Oct;70(4):1717-21, 1993.
116. Kral, A., Hartmann, R., Tillein, J., Heid, S., Klinke, R.: Hearing after congenital deafness: central auditory plasticity and sensory deprivation. *Cereb Cortex*. Aug;12(8):797-807, 2002.
117. Krushinsky, L.V., Molodkina, L.N., Fless, D.A., Dobrokhotova, L.P., Steshenko, A.P., Semiokhina, A.F., Zorina, Z.A., Romanova, L.G.: The functional state of the brain during sonic stimulation. in *Physiological Effects of Noise* (eds Welch, B.L. & Welch, A.S.). Plenum. 159–183, 1970.
118. Křížková, A., Vožeh, F.: Development of early motor learning and topical motor skills in a model of cerebellar degeneration. *Behav Brain Res*. 150: 65-72, 2004.
119. Kujala, T., Alho, K., Kekoni, J., Hämäläinen, H., Reinikainen, K., Salonen, O., Standertskjöld-Nordenstam, C.G., Näätänen, R.: Auditory and somatosensory event-related brain potentials in early blind humans. *Exp Brain Res*. 104(3):519-26, 1995.
120. Kuljis, R.O.: Vibrissaeless mutant rats with a modular representation of innervated sinus hair follicles in the cerebral cortex. *Exp Neurol*. 115:146–50, 1992.
121. Laemle, L.K., Strominger, N.L., Carpenter, D.O.: Cross-modal innervation of primary visual cortex by auditory fibers in congenitally anophthalmic mice. *Neurosci Lett*. Mar 27;396(2):108-12, 2006.
122. Lalonde, R., Lamarre, Y., Smith, A.M.: Does the mutant mouse Lurcher have deficits in spatially oriented behaviours? *Brain Res*. 455(1): 24-30, 1988.
123. Lalonde, R., Botez, M.I., Joyal, C.C., Caumartin, M.: Motor abnormalities in Lurcher mutant mice. *Physiol Behav*. 51: 523-525, 1992.

124. Lalonde, R., Filali, M., Bensoula, A.N., Monnier, C., Guastavino, J.M.: Spatial learning in a Z-maze by cerebellar mutant mice. *Physiol. Behav.* 59(1): 83-86, 1996.
125. Lalonde, R., Joyal, C.C., Thifault, S.: Beam sensorimotor learning and habituation to motor activity in lurcher mutant mice. *Behav Brain Res.* 74(1-2): p. 213-6, 1996.
126. Lambiase, A., Aloe, L.: Nerve growth factor delays retinal degeneration in C3H mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 234 Suppl 1:S96-100, 1996.
127. Landis, S.C., Mullen, R.J.: The development and degeneration of Purkinje cells in pcd mutant mice. *J. Comp. Neurol.* 177(1): 125-144, 1978.
128. Landsend, A.S., Amiry-Moghaddam, M., Matsubara, A., Bergersen, L., Usami, S., Wenthold, R.J., Ottersen, O.P.: Differential localization of delta glutamate receptors in the rat cerebellum: coexpression with AMPA receptors in parallel fiber–spine synapses and absence from climbing fiber–spine synapses. *J. Neurosci.* 17(2): 834–842, 1997.
129. Lazzouni, L., Lepore, F.: Compensatory plasticity: time matters. *Front Hum Neurosci.* Jun 12;8:340, 2014.
130. Leclerc, C., Saint-Amour, D., Lavoie, M.E., Lassonde, M., Lepore, F.: Brain functional reorganization in early blind humans revealed by auditory event-related potentials. *Neuroreport.* 28;11(3):545-50, 2000.
131. Lee, Y.J., Kim, E.H., Yum, M.S., Lee, J.K., Hong, S., Ko, T.S.: Long-term outcomes of hemispheric disconnection in pediatric patients with intractable epilepsy. *J Clin Neurol.* Apr;10(2):101-7, 2014.
132. Lessard, N., Pare, M., Lepore, F., Lassonde, M.: Early-blind human subjects localize sound sources better than sighted subjects. *Nature.* 395:278–280, 1998.
133. Lieberman, D., Lieberman, D.: Rehabilitation following stroke in patients aged 85 and above. *J Rehabil Res Dev.* Jan-Feb;42(1):47-53, 2005.
134. Lindsey, J., Weinreb, R.: Elevated intraocular pressure and transgenic applications in the mouse. *Journal of Glaucoma.* 14. 318–320, 2005.
135. Lister, R.G.: The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl.).* 92 180–185, 1987.
136. Lomeli, H., Sprengel, R., Laurie, D.J., Köhr, G., Herb, A., Seeburg, P.H., Wisden, W.: The rat delta-1 and delta-2 subunits extend the excitatory amino acid receptor family. *FEBS Lett.* 315(3):318-22, 1993.
137. Long, S.: Hair-nibbling and whisker-trimming as indicators of social hierarchy in mice. *Anim Behav.* 20:10–2, 1972.

138. Löscher, W.: Animal Models of Epilepsy and Epileptic Seizures. Handbook of Experimental Pharmacology Volume. 138, pp 19-62, 1999.
139. Lothian, A., Hare, D.J., Grimm, R., Ryan, T.M., Masters, C.L., Roberts, B.R.: Metalloproteomics: principles, challenges and applications to neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 18;5:35, 2013.
140. Luhmann, H.J., Huston, J.P., Hasenöhrl, R.U.: Contralateral increase in thigmotactic scanning following unilateral barrel-cortex lesion in mice. *Behav Brain Res.* 157(1):39-43, 2005.
141. Luong, T.N., Carlisle, H.J., Southwell, A., Patterson, P.H.: Assessment of motor balance and coordination in mice using the balance beam. *J Vis Exp.* (49), 2011.
142. Mahncke, H.W., Bronstone, A., Merzenich, M.M.: Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Prog Brain Res.* 157:81-109, 2006.
143. Mandáková, P., Virtová, M., Šíma, P., Beranová, M., Slípka, J.: Congenitally determined neurodegeneration 'Lurcher' induces morphofunctional changes of thymus. *Folia Microbiol.* 48(3): 394-398, 2003.
144. Mandáková, P., Šinkora, J., Šíma, P., Vožeh, F.: Reduced primary T lymphopoiesis in 3-month-old Lurcher mice: sign of premature ageing of thymus? *Neuroimmunomodulation.* 12(6): 348-356, 2005.
145. Marigo, V.: Programmed cell death in retinal degeneration: targeting apoptosis in photoreceptors as potential therapy for retinal degeneration. *Cell Cycle.* 6(6), 652-655, 2007.
146. Martin, J.B.: Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N Engl J Med.* 340(25):1970-1980, 1999.
147. Matěj R., Rusina R.: Neurodegenerativní onemocnění: přehled současné klasifikace a diagnostických neuropatologických kritérií. *Čes.-slov. Patol.* 48, No. 2, p. 83-90, 2012.
148. McIlwain, K.L., et al.: The use of behavioral test batteries: effects of training history. *Physiol Behav.* 73(5): p. 705-17, 2001.
149. Meyer, M. E., Meyer, M. E.: The Effects of Bilateral and Unilateral Vibrissotomy on Behavior within Aquatic and Terrestrial Environments. *Physiology & Behavior.* 51(4): 877-880, 1992.
150. Milani, H., Steiner, H., Huston, J.P.: Analysis of recovery from behavioral asymmetries induced by unilateral removal of vibrissae in the rat. *Behav Neurosci.* 103:1067-1074, 1989.

151. Mok, W., Chow, T.W., Zheng, L., Mack, W.J., Miller, C.: Clinicopathological concordance of dementia diagnoses by community versus tertiary care clinicians. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 19(3):161-165, 2004.
152. Muchnik, C., Efrati, M., Nemeth, E., Malin, M., Hildesheimer, M.: Central auditory skills in blind and sighted subjects. *Scand Audiol.* 20:19–23, 1991.
153. Mullen, R.J., Eicher, E.M., Sidman, R.L.: Purkinje cell degeneration, a new neurological mutation in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73(1): 212, 1976.
154. Murphy, C., Cain, W. S.: Odor identification: The blind are better. *Physiology & Behavior.* 37, 177–180, 1986.
155. Mysliveček, J.: *Základy neurovědy.* Triton. str. 153, 2003.
156. Nanobashvili, Z.I., Bilanishvili, I.G., Surmava, A.G., Bukia, N.G., Butskrikidze, M.P., Machavariani, L.I., Samsieshvili, N.T., Barbaqadze, M.G., Khachidze, I.G., Khizanishvili, N.A.: Pregnancy: Protection of the Hyperactive Brain, or a Risk Factor?. *J Behav Brain Sci.* 4, 334-341, 2014.
157. Palop, J.J., Chin, J., Mucke, L.: A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature.* 443:768-73, 2006.
158. Paus, R., Theoharides, T.C., Arck, P.C.: Neuroimmunoendocrine circuitry of the ‘brain-skin connection’ *Trends Immunol.* 27:32-39, 2006.
159. Petrus, E., Isaiah, A., Jones, A. P., Li, D., Wang, H., Lee, H. K., et al. Crossmodal induction of thalamocortical potentiation leads to enhanced information processing in the auditory cortex. *Neuron* 81, 664–673. doi: 10.1016/j.neuron.2013.11.023. 2014.
160. Phillips, R.J.S.: “Lurcher”, a new gene in linkage group XI of the house mouse. *J Genet.* 57:35-42, 1960.
161. Phillips, W., Michell, A., Pruess, H., Barker, R.A.: Animal models of neurodegenerative diseases. *Methods Mol Biol.* 549:137-55. doi: 10.1007/978-1-60327-931-4_10, 2009.
162. Piché, M., Chabot, N., Bronchti, G., Miceli, D., Lepore, F., Guillemot, J.P.: Auditory responses in the visual cortex of neonatally enucleated rats. *Neuroscience.* 145(3):1144-56, 2007.
163. Pittler, S.J., Baehr, W.: Identification of a nonsense mutation in the rod photoreceptor cGMP phosphodiesterase beta-subunit gene of the rd mouse. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88, 8322–8326, 1991.
164. Porciatti, V., Pizzorusso, T., Maffei, L.: The visual physiology of the wild type mouse determined with pattern VEPs. *Vision Research.* 39(18), 3071–3081, 1999.

165. Porrás-García, E., Cendelín, J., Domínguez-del-Toro, E., Vožeh, F., Delgado-García, J.M.: Purkinje cell loss affects differentially the execution, acquisition and prepulse inhibition of skeletal and facial motor responses in Lurcher mice. *Eur. J. Neurosci.* 21(4): 979-88, 2005.
166. Pritchett, K., G.B. Mulder, The rotarod. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 42(6): p. 49, 2003.
167. Prusky, G. T., Alam, N. M., Beekman, S., Douglas, R. M.: Rapid quantification of adult and developing mouse spatial vision using a virtual optomotor system. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 45(12), 4611–4616, 2004.
168. Prut, L., Belzung, C.: The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *European Journal of Pharmacology.* 463 (1–3):3–33, 2003.
169. Przedborski, S., Vila, M., Jackson-Lewis, V.: Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we?. *J Clin Invest.* 111(1): 3–10, 2003.
170. Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., Anthony-Samuel, L., McNamara, J. O., Williams, S. M.: *The Development of Language: A Critical Period in Humans.* Neuroscience, 2nd Edition. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2001.
171. Rauschecker, J., Tian, B., Korte, M., Egert, U.: Crossmodal changes in the somatosensory vibrissa/barrel system of visually deprived animals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89:5063–5067, 1992.
172. Rauschecker, J.P., Korte, M.: Auditory compensation for early blindness in cat cerebral cortex. *J Neurosci.* Oct;13(10):4538-48, 1993.
173. Rauschecker, J.P.: Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends Neurosci.* 18: 36–43, 1995.
174. Resibois, A., Cuvelier, L., Goffinet, A.M.: Abnormalities in the cerebellum and brainstem in homozygous Lurcher mice. *Neuroscience.* 80(1): 175-190, 1997.
175. Ribeiro, F.M., Camargos, E.R., de Souza, L.C., Teixeira, A.L.: Animal models of neurodegenerative diseases. *Rev Bras Psiquiatr.* 35 Suppl 2:S82-91, 2013.
176. Rice, F.L.; Mance, A. Munger, B.L.: A comparative light microscopic analysis of the sensory innervation of the mystacial pad. I. Innervation of vibrissal follicle-sinus complexes. *The Journal of Comparative Neurology.* 252 (2): 154–174, 1986.
177. Roder, B., Teder-Salejarvi, W., Sterr, A., Rosler, F., Hillyard, S. A., Neville, H. J.: Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature.* 400, 162–166, 1999.
178. Röder, B., Teder-Sälejärvi, W., Sterr, A., Rösler, F., Hillyard, S.A., Neville, H.J.: Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature.* 400:162–166, 1999a.

179. Rosenbluth, R., Grossman, E.S., Kaitz, M.: Performance of early-blind and sighted children on olfactory tasks. *Perception*. 29(1):101-10, 2000.
180. Ross, K.C., Coleman, J.R.: Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. *Neurosci Biobehav Rev*. 24(6):639-53, 2000.
181. Rubinsztein, D.C.: The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. *Nature*. 443 (7113): 780–6, 2006.
182. Sadato, N., Okada, T., Honda, M., Yonekura, Y.: Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study. *Neuroimage*. Jun;16(2):389-400, 2002.
183. Sadato, N., Yamada, H., Okada, T., Yoshida, M., Hasegawa, T., Matsuki, K., Yonekura, Y., Itoh, H.: Age-dependent plasticity in the superior temporal sulcus in deaf humans: a functional MRI study. *BMC Neurosci*. Dec 8;5:56, 2004.
184. Sarna, J.R., Dyck, R.H., Whishaw, I.Q.: The Dalila effect. Paper presented at the Alberta Motor Control Meeting. *Jasper. Alta*, 1998.
185. Shankar, G.M., Li, S., Mehta, T.H., Garcia-Munoz, A., Shepardson, N.E., Smith, I., et al: Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*. 14:837-42, 2008.
186. Sheu, M.L., Cheng, F.-C., Su, H.-L., Chen, Y.-J.; Chen, C.-J., Chiang, C.-M., Chiu, W.-T., Sheehan, J., Pan, H.-C.: Recruitment by SDF-1 α of CD34-positive cells involved in sciatic nerve regeneration. *Journal of Neurosurgery*. 116. 432-444, 2012.
187. Shiotsuki, H., Yoshimi, K., Shimo, Y., Funayama, M., Takamatsu, Y., Ikeda, K., Takahashi, R., Kitazawa, S., Hattori, N.: A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J Neurosci Methods*. 189(2):180-5, 2010.
188. Shojaeian, H., Delhaye-Bouchaud, N., Mariani, J.: Decreased number of cells in the inferior olivary nucleus of the developing staggerer mouse. *Brain Res*. 353(1): 141-146, 1985.
189. Schmid, M., Nardone, A., De Nunzio, A.M., Schmid, M., Schieppati, M.: Equilibrium during static and dynamic tasks in blind subjects: no evidence of cross-modal plasticity. *Brain*. 130(Pt 8):2097-107, 2007.
190. Schmucker, C., Schaeffel, F.: Contrast sensitivity of wild type mice wearing diffusers or spectacle lenses, and the effect of atropine. *Vision Research*. 46(5), 678–687, 2006.
191. Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Bang, W., Bennett, D.A.: Mixed brain 1. pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 69:2197-2204, 2007.

192. Schneider, J.A., Bennett, D.A.: Where vascular meets neurodegenerative disease. *Stroke*. 41(10 Suppl):S144-6, 2010.
193. Schwesig, R., Goldich, Y., Hahn, A., Müller, A., Kohen-Raz, R., Kluttig, A., Morad, Y.: Postural control in subjects with visual impairment. *Eur J Ophthalmol*. 21(3):303-9, 2011.
194. Sotello, C., Triller, A.: Fate of presynaptic afferents to Purkinje cells in the adult nervous mutant mouse: a model to study presynaptic stabilization. *Brain Res*. 175(1): 11-36, 1979.
195. Squire, L., Albright, T., Bloom, F., Gage, F., Spitzer, N., Kleinfeld, D.: *The New Encyclopedia of Neuroscience: Vibrissa movement, sensation and sensorimotor control*. Elsevier, 2008.
196. Stanley, J.L., et al.: The mouse beam walking assay offers improved sensitivity over the mouse rotarod in determining motor coordination deficits induced by benzodiazepines. *J Psychopharmacol*. 19(3): p. 221-7, 2005.
197. Sterr, A., Müller, M.M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., Taub, E.: Changed perceptions in Braille readers. *Nature*. 391:134–135, 1998.
198. Strettoi, E., Porciatti, V., Falsini, B., Pignatelli, V., Rossi, C.: Morphological and functional abnormalities in the inner retina of the rd/rd mouse. *J Neurosci*. 1;22(13):5492-504, 2002.
199. Stozik, E., Festing, M.F.W.: Whisker trimming in mice. *Lab Anim*. 15:309–12, 1981.
200. Sweet, H.O., Bronson, R.T., Johnson, K.R., Cook, S.A., Davisson, M.T.: Scrambler, a new neurological mutation of the mouse with abnormalities of neuronal migration. *Mamm Genome*. Nov;7(11):798-802, 1996.
201. Takayama, C., Nakagawa, S., Watanabe, M., Mishina, M., Inoue, Y.: Developmental changes in expression and distribution of the glutamate receptor channel delta 2 subunit according to the Purkinje cell maturation. *Dev. Brain Res*. 92(2): 147-155, 1996.
202. Thullier, F., Lalonde, R., Cousin, X., Lestienne, F.: Neurobehavioral evaluation of lurcher mutant mice during ontogeny. *Dev. Brain Res*. 100(1): 22-28, 1997.
203. Tong, M.C., Leung, E.K., Au, A., Lee, W., Yue, V., Lee, K.Y., Chan, V.S., Wong, T.K., Cheung, D.M., van Hasselt, C.A.: Age and outcome of cochlear implantation for patients with bilateral congenital deafness in a Cantonese-speaking population. *Ear Hear*. Apr;28(2 Suppl):56S-58S, 2007.
204. Trojan, S., Pokorný, J.: Teoretický a klinický význam neuroplasticity. *Bratislavske lekarske listy*. 98(12), 667–673, 1997.

205. Van den Broek, F.A.R., Omtzigt, C.M., Beynen, A.C.: Whisker trimming behaviour in A2G mice is not prevented by offering means of withdrawal from it. *Lab Anim.* 27:270–2, 1993.
206. Vasiliev, G.A.: Concerning the mechanism of the “Parfenov reaction”. *Russian Physiological Journal* 6 issue 4–6:74–81, 1924.
207. Vogel, M.W., Caston, J., Yuzaki, M., Mariani, J.: The Lurcher mouse: Fresh insights from an old mutant. *Brain Res.* 1140:4–18, 2007.
208. Völgyi, B., Farkas, T., Toldi, J.: Compensation of a sensory deficit inflicted upon newborn and adult animals. A behavioural study. *Neuroreport.* 4(6):827-9, 1993.
209. Voller, J., Cendelín, J., Tonar, Z., Korelusová, I., Vožeh, F.: Functional consequences of retinal degeneration in spatial orientation in C3H wild type and Lurcher mutant mice. *Prague Med Rep.* 106:85–90., 2005.
210. Voller, J., Cendelín, J., Vožeh, F.: Gait analysis of the C3H strain mice using the CatWalk, COST B30-Neuronal regeneration and plasticity. 5th Management Committee Meeting and 4-th Working Groups Meeting in Bilbao. April 11-12, 2008.
211. Voller, J., Potužáková, B., Šimeček, V., Vožeh, F.: The role of whiskers in compensation of visual deficit in a mouse model of retinal degeneration. *Neuroscience Letters.* 558:149-153, 2014.
212. Voss, P., Lassonde, M., Gougoux, F., Fortin, M., Guillemot, J. P., Lepore, F.: Early- and late-onset blind individuals show supra-normal auditory abilities in far-space. *Current Biology.* 14, 1734–1738, 2004.
213. Vožeh, F., Cendelín, J., Štenglová, V., Barcal, J., Záhlava, J.: The development of spatial learning in a model of olivocerebellar degeneration. *Homeostasis.* 41(1-2): 64-66, 2001a.
214. Vožeh, F., Cendelín, J., Yamamotová, A., Rokyta, R.: CNS excitability and pain perception in two strains of mice afflicted with the some type of cerebellar degeneration (Lurcher mutants). *Homeostasis.* 41(5): 196–199, 2001b.
215. Waltzman, S.B., Cohen, N.L., Shapiro, W.H.: Use of a multichannel cochlear implant in the congenitally and prelingually deaf population. *Laryngoscope.* Apr;102(4):395-9., 1992.
216. Wassef, M., Sotelo, C., Cholley, B., Brehier, A., Thomasset, M.: Cerebellar mutations affecting the postnatal survival of Purkinje cells in the mouse disclose a longitudinal pattern of differentially sensitive cells. *Dev. Biol.* 124(2): 379-389, 1987.
217. Webster, J.I., Tonelli, L., Sternberg, E.M.: Neuroendocrine regulation of immunity. *Ann Rev Immunol.* 30:125-163, 2002.

218. Weeks, R., Horwitz, B., Aziz-Sultan, A., Tian, B., Wessinger, C.M., Cohen, L.G., Hallett, M., Rauschecker, J.P.: A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J Neurosci.* 1;20(7):2664-72, 2000.
219. Weleber, R.: Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: Ryan, S., Ogden, T., Schachat, A., eds.: *Retina*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. 334-40, 1994.
220. Weleber, R.G., Gregory-Evans K.: Retinitis pigmentosa and allied disorders. In: Ryan, S.J.: *Retina*, 4th edn. Philadelphia, PA. Elsevier. 394-485, 2006.
221. Williams, C., Northstone, K., Harrad, R.A., Sparrow, J.M., Harvey, I.: Amblyopia treatment outcomes after screening before or at age 3 years: follow up from randomised trial. *BMJ.* Jun 29;324(7353):1549, 2002.
222. Wolfe, J., Mende, C., Brecht, M.: Social facial touch in rats. *Behav Neurosci.* 125(6):900-10, 2011.
223. Wooley, C.M., Xing, S., Burgess, R.W., Cox, G.A., Seburn, K.L.: Age, experience and genetic background influence treadmill walking in mice. *Physiol Behav.* 96(2):350-61, 2009.
224. Yagi, H., Takamura, Y., Yoneda, T., Konno, D., Akagi, Y., Yoshida, K., Sato, M.: *Vlgr1* knockout mice show audiogenic seizure susceptibility. *J Neurochem.* 92(1):191-202, 2005.
225. Yaka, R., Yinon, U., Wollberg, Z.: Auditory activation of cortical visual areas in cats after early visual deprivation. *Eur J Neurosci.* Apr;11(4):1301-12, 1999.
226. Yeomans, J.S., Frankland, P.W.: The acoustic startle reflex: neurons and connections. *Brain Res Brain Res Rev.* 21(3):301-14, 1995.
227. Yuzaki, M.: The delta2 glutamate receptor: a key molecule controlling synaptic plasticity and structure in Purkinje cells. *Cerebellum.* 3(2):89-93, 2004.
228. Zanjani, S.H., Selimi, F., Vogel, M.W., Haeberle, A.M., Boeuf, J., Mariani, J., Bailly, Y.J.: Survival of interneurons and parallel fiber synapses in a cerebellar cortex deprived of Purkinje cells: studies in the double mutant mouse *Grid2Lc/-;Bax-/-*. *J Comp Neurol.* 497:622-635, 2006.
229. Zuo, J., De Jager, P.L., Takahashi, K.J., Jiang, W., Linden, D.J., Heintz, H.: Neurodegeneration in Lurcher mice caused by mutation of $\delta 2$ glutamate receptor gene. *Nature.* 388:769-773, 1997.